

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G.A. Martini)

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER LUNGENEMBOLIE
(KLINISCHE STUDIE AN 143 PATIENTEN)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von —

KLAUS-PETER WEIDMANN
—
aus Celle

Marburg 1977
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G.A. Martini)

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER LUNGENEMBOLIE
(KLINISCHE STUDIE AN 143 PATIENTEN)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

KLAUS-PETER WEIDMANN
aus Celle

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am: 15. 7. 1977

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. R. Egbring

Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Inhaltsverzeichnis

1.0.0. Einleitung

1.1.0. Ziel der Arbeit

2.0.0. Historischer Überblick

3.0.0. Symptomatik und Diagnostik der Lungenembolie

4.0.0. Behandlung der Lungenembolie

4.1.0. Symptomatische Behandlung

4.2.0. Spezielle therapeutische Maßnahmen

4.2.1. Chirurgische Behandlungsmethoden

4.2.2. Behandlung mit Antikoagulantien und Fibrinolytika

4.2.2.1. Pharmakologie der Antikoagulantien

5.0.0. Kasuistik

5.1.0. Risikofaktoren und Vorgeschichte bei 143 eigenen Patienten

5.2.0. Ergebnisse

5.2.1. Beschwerden und Symptome

5.2.2. Befunde

5.2.2.1. Klinische Befunde

5.2.2.2. Laborbefunde

5.2.2.3. Röntgenologische Befunde

5.2.2.4. EKG-Befunde

5.2.2.5. Pathologisch-anatomische Befunde

5.2.3. Verlauf und Therapie

6.0.0. Diskussion

7.0.0. Zusammenfassung

8.0.0. Tabellarischer Anhang

9.0.0. Fallbeschreibungen

10.0.0. Literaturverzeichnis

11.0.0. Lebenslauf

12.0.0. Akademische Lehrer

1.0.0. Einleitung

Der Verschluß kleinerer und größerer Pulmonalarterienäste durch Thrombose oder Thrombembolie bietet auch heute noch diagnostische und therapeutische Probleme. Aufgrund ihrer vielfältigen und oft uncharakteristischen Symptomatologie wird die Lungenembolie häufig nicht diagnostiziert. Mit der Lungenperfusion- bzw. - Ventilationsszintigraphie und der Pulmonalisangiographie stehen ziemlich sichere diagnostische Methoden zur Verfügung, wenn man eine Lungenembolie überhaupt differentialdiagnostisch erwägt. Auch der Herzkatheter ist ein geeignetes Mittel, die Diagnose zu sichern, mehr jedoch nützt er bei der Verlaufsbeurteilung. Für die Therapie stehen operative und konservative Maßnahmen zur Diskussion. Die Trendelenburg'sche Embolektomie ist immer noch mit einer hohen Mortalität belastet und kommt nur bei einem Verschluß der Pulmonalisstammarterien in Betracht. Demgegenüber zeigt die konservative Therapie mit Fibrinolytika und/oder Antikoagulantien oft nicht den gewünschten Erfolg.

1.1.0. Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll

1. einen historischen Überblick über Diagnostik und Therapie der Lungenembolie geben,
2. die Symptomatik und Diagnostik der Lungenembolie beschreiben,
3. die heute angewandte Therapie der Lungenembolien erläutern, wobei insbesondere die Wirkungsweise der therapeutisch eingesetzten Antikoagulantien aufgezeigt wird, und
4. sich speziell mit Symptomen, Therapie und Verlauf derjenigen Patienten beschäftigen, die in den Jahren 1973 und 1974 unter der Diagnose einer Lungenembolie an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg behandelt wurden. Dabei wird vor allen Dingen die Wertigkeit der bei diesen Patienten durchgeführten langdauernden Heparintherapie und der Erfolg dieser Therapie im Vergleich zu anderen Kollektiven diskutiert.

2.0.0. Historischer Überblick

Die Lungenembolie ist ein Krankheitsbild, das durch seinen oft dramatischen Verlauf für den Arzt besonders eindrucksvoll ist. Trotz dieser Tatsache wurde die Ätiologie der Lungenembolie erst im Laufe der letzten 100 Jahre erkannt und beschrieben. Dies erscheint nicht so sehr verwunderlich, wenn man sich vor Augen führt, daß die routinemäßige pathologisch-anatomische Sektion zur Klärung der Todesursache vor Virchow's Zeiten nicht durchgeführt wurde und daher die Ätiologie und Pathogenese für die Ärzte vor dieser Zeit kaum erklärbar war. Über andere, pathogenetisch sogar verwandte Krankheitsbilder finden wir bereits in der Antike ausgezeichnete Beschreibungen. So finden wir bei Hippokrates (460 - 377 v. Chr.) bereits varicöse Venen (49) und deren Behandlung durch Anstechen (8) erwähnt. Die Entzündung mit Gefäßverschluß im Bereich der Venen, die Thrombophlebitis, beschreibt er dagegen nicht.

In einer Schrift des französischen Chirurgen Henri du Perche aus dem 13. Jahrhundert lesen wir über das einseitige Anschwellen des Beines. Später sind als berühmte Patienten mit thrombotischen Erkrankungen, Heinrich VIII und die Königin Mary von Schottland (49) verzeichnet. Den entscheidenden Impuls für den pathogenetischen Zusammenhang zwischen Thrombophlebitis und Lungenembolie lieferte William Harvey (1578 - 1657) durch seine 1628 mitgeteilte Entdeckung des Blutkreislaufes ("exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus"). Erst auf dem Boden dieser Entdeckung war es möglich, den ätiologischen Zusammenhang zu begreifen (31).

Als Erstbeschreiber der klassischen Symptomatik bei einer tödlich verlaufenen Lungenembolie gilt David Davis (1777 - 1841) (43). Die Erstbeschreibung des in etwa 50 % auftretenden Lungeninfarktes verdanken wir dem französischen Arzt René Laënc (1781 - 1826), der das Krankheitsbild als "Apoplexie pulmonaire" bezeichnet. Er bemerkt zwar die Keilform des Infarktes, nicht aber die primär arterielle Thrombose, die 1826 der Franzose Bouillard (1796 - 1881) beschreibt (Archives génér., T. XII,

p. 392). In der Folgezeit machte man sich vor allen Dingen Gedanken über die verstärkte Gerinnungsneigung des Blutes bei dieser Krankheit. Bochdalek (1801 - 1883) sah die Ursache in einer Arterienentzündung, von Rokitansky (1804 - 1878) suchte sie hingegen in einer Pyämie, dem Typhus oder einem akuten Exanthem (2, 33).

Die Aufklärung des ätiologischen Zusammenhangs zwischen peripherer Thrombose und der Lungenembolie verdanken wir Rudolf Virchow (1821 - 1902), dessen erste Arbeit zu diesem Thema aus seiner frühen Berliner Zeit im Jahr 1846 stammt (2, 15, 33). Er stellte fest, daß das die Lungenarterie verschließende Blutgerinnsel in seiner Form zum Venenthrombus paßte, und schlußfolgerte daraus, daß der "Embolus" von dort verschleppt sein mußte (24). Die Annahme, daß zwischen Embolie und Infarkt eine Beziehung bestünde, verfolgte er zurückhaltender als die meisten seiner Kollegen, da ihm der experimentelle Nachweis fehlte (33). Der Kopenhagener Physiologe Peter Ludwig Panum (1820 - 1885) führte dann diesen Nachweis, in dem er mit Wachskügelchen eine Embolie setzte und künstlich einen Infarkt erzeugen konnte. Die Erklärung für diesen Vorgang lieferten Moritz Litten (1845 - 1907), Hermann Küttner (1870 - 1932) und Edwin Klebs (1834 - 1913), indem sie für die Entstehung des Lungeninfarktes eine Kapillarblutung im Bereich des von der Embolie betroffenen Gewebebezirktes verantwortlich machten (2).

Die wesentlichen fortführenden Untersuchungen zur Gerinnungsphysiologie brachte Rudolf Virchow in Gang. In einem Kapitel seiner "Gesammelten Abhandlungen" befaßt er sich ausschließlich mit der Natur und Funktion des Fibrins. 1847 führt er den Begriff "Fibrinogen" ein. Ein Mitarbeiter Virchows, Alexander Schmidt (1831 - 1894), war es dann, der 1861 die heute noch zum großen Teil gültige Theorie des Blutgerinnungsablaufes publizierte. Er postulierte, daß durch einen Aktivator aus dem inaktiven "Prothrombin" das Thrombin entsteht, das seinerseits die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin bewirkt. Zu diesem Zeitpunkt kannte man die Thrombozyten als korpuskuläre Blutbestandteile noch nicht; ihren Einfluß auf die Blutgerinnung wiesen erst im

Jahre 1909 die Franzosen Le Souret und Pagniez nach. 1890 schließlich gelang dem Lausanner Physiologen Arthus (1862 - 1945) und Pagés der Nachweis, daß die Anwesenheit von Calcium für den Ablauf der Blutgerinnung erforderlich ist. Um die Wende des 20. Jahrhunderts widmete man sich zunehmend auch der Forschung um den Aktivator, 1905 von dem Leipziger Internisten Paul Oskar Morawitz (1879 - 1936) erstmals Thrombo-kinase genannt. Bei Versuchen, diese Substanz zu isolieren, stieß man auf die gerinnungshemmenden Eigenschaften des Hepa-rins (s. u.). Die Bedeutung des Vitamins K für die Prothrombin-produktion in der Leber zeigten in den 30iger Jahren der Kopen-hagener Biochemiker Henrik Carl Peter Damm (geb. 1895), der 1943 zusammen mit E. A. Doisy für die Entdeckung des Vitamins K den Nobelpreis erhielt, und I. I. Almquist in Canada auf (15).

Alle diese Entdeckungen schufen die Basis dafür, nun endlich mit begründeter Hoffnung an eine aussichtsreiche Therapie und Prophylaxe der Thrombose bzw. Embolie zu denken. Die Hypothese lautete, daß eine Thrombose ohne Thrombin nicht entstehen kann, mit anderen Worten eine Thrombose sich nicht entwickelt, wenn man die Bildung des Thrombins hemmt. Zunächst jedoch kam man auf diesem Sektor nur langsam voran. Im Vordergrund der Behand-lung standen andere konservative oder operative Verfahren. 1908 schlug Friedrich Trendelenburg (1844 - 1924) die nach ihm benann-te Embolektomie vor, die aber erst 1924 erfolgreich von dem Hei-delberger Chirurgen Kirschner (1879 - 1942) durchgeführt werden konnte (43). Dies war jedoch von insgesamt 14 Operationen der Art, die Kirschner vornahm, die einzige mit glücklichem Ausgang. Bis 1951 waren nur 10 Heilungen mit Hilfe dieser Operationsme-thode bekannt geworden (50). Trotz zahlreicher fortschrittlicher Modifikationen, die in transsternalem Zugang, kontrollierter Hypothermie und extrakorporaler Zirkulation geschaffen wurden, ist die Mortalitätsrate auch heute noch außerordentlich hoch (40). Als weitere Methode wurde die Blockade des Ganglion stel-latum angegeben, wodurch die Vasokonstriktoren beeinflußt wer-den sollen (50).

Die medikamentösen Maßnahmen beschränkten sich zunächst auf eine symptomatische Therapie. 1925 empfahl der Madgeburger Internist E. Aufrecht (1844 - 1933) die subkutane Injektion von Morphinum und orale Gabe von Bleiacetat "3-stündlich, später täglich 3 - 5 cg mit 5 dgg Zucker in Pulverform", ferner zur Verhinderung weiterer Embolien absolute Bettruhe, "Regulierung der Herztätigkeit mit Digitalis und Kräftigung der Blutmischung mit Eisenpräparaten" (2).

Den ersten Schritt im Hinblick auf eine ursächlich angreifende Therapie bedeutete die Entdeckung des Heparins und seiner gerinnungshemmenden Eigenschaften durch die Amerikaner McLean (geb. 1909) und Howell (1860 - 1945, Physiologe in Baltimore, nach ihm war die älteste Standardeinheit des Heparins benannt). Erst nach weiteren Arbeiten von Best (geb. 1899), Scott (geb. 1874) und Charles, deren erste Veröffentlichung aus dem Jahre 1934 stammt, ließ sich Heparin in die Therapie einführen. 1938 wurde es von Best unter Kontrolle der Gerinnungszeit bei einem 31jährigen Patienten eingesetzt, der an ausgedehnten rezidivierenden Thrombophlebitiden litt und eine Lungensymptomatik bot. Unter dieser Therapie verschwanden die Beschwerden, setzten aber unmittelbar wieder ein, wenn man versuchte, das Heparin wegzulassen. Die daraufhin durchgeführte Dauerbehandlung mit Heparin tolerierte der Patient ohne unerwünschte Wirkungen. Er lebt heute noch, steht weiterhin unter Antikoagulantientherapie und war 1975 65 Jahre alt (15, 48, 49).

Auf die gerinnungshemmenden Eigenschaften der Cumarine wurde man aufmerksam, als sich in den nördlichen Staaten der USA und Canada eine Viehkrankheit ausbreitete bei Tieren, die verdorbenen Süßklee gefressen hatten. Das Leitsymptom dieser Krankheit war eine verstärkte Blutungsbereitschaft. 1941 gelang es Paul Karl Link und Mitarb., aus dem Süßklee die Vitamin K-antagonistischen Bestandteile zu isolieren und später auch zu synthetisieren. Das erste oral wirksame Antikoagulans, das Dicumarol, war damit bekannt und wurde bald erfolgreich in der Therapie eingesetzt, u. a. bei dem oben erwähnten Patienten Bests.

Bereits 1945/46 erschienen groß angelegte Studien, die auf die gute Wirkung des Dicumarols bei der prophylaktischen Langzeitbehandlung nach einem Myokardinfarkt hinwiesen (15). Ein neuer Weg auf dem Gebiet der medikamentösen Behandlung der Thrombose bzw. Embolie wird mit der fibrinolytisch wirksamen Streptokinase beschriftet. Diese Substanz, aus Streptokokkenkulturen gewonnen, wird seit 1957 klinisch erprobt. Die anfangs beobachteten allergischen Reaktionen führten zunächst nur zu einem vorsichtigen Einsatz der Streptokinase, werden jedoch bei den inzwischen hergestellten, besser gereinigten Präparaten nur noch selten beobachtet (41).

Auf diesem Sektor schreitet die Entwicklung weiter fort. Es ist zu erwarten, daß in nächster Zeit auch andere wirksame, vergleichbare Substanzen in die Therapie eingeführt werden, wie sich am Beispiel der Urokinase bereits abzeichnet.

Damit liegen heute im wesentlichen 3 Wirkstoffgruppen vor, deren Wert für die Klinik als bewiesen gelten kann: Heparine, Cumarinderivate und Streptokinase.

3.0.0. Symptomatik und Diagnostik der Lungenembolie

Die Symptome, die bei einer Lungenembolie auftreten, sind von der Größe des verschleppten Gerinnsels und damit von der Größe des durch ihn verschlossenen Gefäßes abhängig (12, 13, 14, 32). So kann ein vollständiger Verschuß der A. pulmonalis in wenigen Sekunden bis Minuten zu Kollaps, Bewußtlosigkeit und schließlich Herzstillstand führen (13, 34, 43). Dabei treten die Symptome des akuten Rechtsherzversagens wie Ruhekurzatmigkeit, schnelle Atemfrequenz, zentrale Cyanose, Herzhagen, Blutdruckabfall und Erhöhung des zentralen Venendruckes auf, und ein sehr lauter Pulmonalklappenschlußton ist oft über dem 2. ICR links hörbar.

Obwohl der pO_2 erniedrigt ist (34), steigt der pCO_2 nicht an und wird meist normal oder erniedrigt gemessen (40).

Darüber hinaus kann bei nicht vollständigem Verschuß ein Stenosegeräusch mit interscapulärem Punctum maximum zu hören sein (17).

Zu der Schocksymptomatik gehören auch Übelkeit, Erbrechen und Schweißausbruch (40). Oft werden auch Herzrhythmusstörungen beobachtet (40).

Wenn nur mittlere oder kleinere Äste der Pulmonalarterie betroffen sind, sind die Auswirkungen der Embolie vom "Zustand des Herzens" und von dem "Querschnitt der Lunge", der weiterhin für die Blutzirkulation zur Verfügung steht, abhängig (12, 13). Daher können z. B. bei Emphysem, Mitralstenose und Coronarsklerose auch kleinere Embolien schon zu schweren Folgen führen. Eine Verlegung der Lungenstrombahn zu 70 - 85 % ist mit dem Leben nicht mehr vereinbar (12, 13).

Die Symptome der kleineren Embolien ähneln weitgehend den oben genannten. Sie sind jedoch nicht so ausgeprägt und können manchmal auch völlig fehlen. Der asymptomatische Verlauf ist oft Grund dafür, daß die Lungenembolie oft nicht diagnostiziert wird. Bisweilen werden nur eine geringe Leukozytose und subfebrile Temperaturen beobachtet (12, 34, 49). Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist geringgradig erhöht (13).

Schwerer ist der Verlauf einer Lungenembolie bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen und/oder allgemeiner Gefäßsklerose. Bei Zerebralsklerose kann es zu neurologisch-psychiatrischen Krankheitsbildern kommen. Bei coronarer Herzerkrankung treten dann verstärkt pectanginöse Beschwerden auf, selten wurden Myokardinfarkte beobachtet (40).

Wenn eine Embolie in den unteren Lungenabschnitten lokalisiert ist, können gelegentlich abdominelle Symptome vorgetäuscht werden, die zu Verwechslung mit Milzinfarkt, subphrenischem Abszeß, Cholezystitis, Gallenkolik, Appendizitis, Pankreatitis sowie Peritonitis Anlaß geben (12, 40).

Etwa die Hälfte aller Lungenembolien führt zum Lungeninfarkt, immer dann, wenn die Bronchialarterien durch zusätzliche Behinderung die Versorgung der durch die Lungenembolie ausgeschalteten Lungensegmente nicht übernehmen können (12, 13, 40). Dies ist der Fall wiederum bei manchen Herz- und Lungenerkrankungen. Beim Infarkt kommt es zu Husten, Hämoptoe und atemabhängigen Thoraxschmerzen im Bereich des infarzierten Gebietes (11, 12, 13, 34, 43).

Auch können ein Hochstand des Zwerchfells, Pleurareiben und ein oft hämorrhagischer Pleuraerguß beobachtet werden (12, 13).

Bei ausreichender Größe des Infarktgebietes ist über diesem Bezirk eine Dämpfung vorhanden, das Atemgeräusch abgeschwächt und der Stimmfremitus aufgehoben (13). In den ersten Tagen sind dort auch manchmal nur feuchte Rasselgeräusche zu hören (13).

Rezidivieren die Embolien, so kommt es im Laufe der Zeit zu zunehmender Atemwegsobstruktion, zum chronischen Cor pulmonale und schließlich zu einer Rechtsherzdekompensation mit Halsvenenstauung, Lebervergrößerung, Cyanose und Ödemen. Dabei ist die Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit des Patienten eingeschränkt (12, 40).

Neben den klinischen Symptomen weisen typische Röntgen-, EKG- wie blutchemische Veränderungen auf das embolische und/oder

Infarktgeschehen hin. Weitere wertvolle diagnostische Informationen erhält man neuerdings durch die Perfusions- und Inhalationslungenoszintigraphie sowie die Pulmonalisangiographie, wie im folgenden erläutert werden soll.

1. Röntgendiagnostik: Röntgenologische Veränderungen sind erst nach 12 - 24 Stunden zu erwarten (12, 14) und haben bei der Diagnose der Lungenembolie eine nur geringe Wertigkeit. Differentialdiagnostisch brauchbar, aber keineswegs obligat, sind der Zwerchfellhochstand und die verminderte Beweglichkeit des Zwerchfells auf der erkrankten Seite (11, 40), das "Westermarksche Zeichen" - ein Gefäßabbruch mit aufgehellter ischämischer Zone (12, 40) - und am Herzen die Dilatation des rechten Ventrikels, des rechten Vorhofes und in schweren Fällen der Vv.cava et azygos (11, 12, 40). Außerdem können die sogenannten Fleischnerschen Linien (= Plattenatelektasen) beobachtet werden (40). Es handelt sich um "lineare Schatten , die stets bis zur Pleura reichen und nur bei Aufnahmen in mehreren Projektionen zu sehen sind". Deutlichere Zeichen sind beim Lungeninfarkt zu sehen. Hier zeigen sich keilförmige, rundliche, fleckig-wolkige (12) oder auch spindelförmige parapleurale (40) Verschattungen.

2. EKG-Diagnostik: Das EKG zeigt nur in schweren Fällen (5 - 20 %) die typischen Veränderungen der akuten Rechtsherzbelastung (McGinn-White-Syndrom): Das akute Cor pulmonale. Seine Zeichen sind das p-dextroatriale (9, 40), tiefes SI und QIII, ST-Hebung in III (9, 11, 12, 40), ST-Senkung in I und II (9, 11, 12) und T-Inversion in den rechtspräkordialen Ableitungen (11, 12, 14, 40).

Auch ein plötzlich auftretender kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock sprechen für eine Lungenembolie (9, 11, 12, 40). Meistens sind aber nur Sinustachykardie und Rhythmusstörungen feststellbar (9, 40). Die genannten Veränderungen sind jedoch nur kurze Zeit nach dem akuten Ereignis nachweisbar (9, 14).

3. Labordiagnostik: Meist besteht eine geringe Leukozytose (11, 12, 13, 40) und eine LDH-Erhöhung (40). Der Hinweis von Wacker und Mitarb. (1961) auf die Trias "erhöhtes Bilirubin, erhöhtes LDH, normales GOT" soll nur in 10 % der Fälle vorhanden sein (40).

4. Lungenszintigraphie: Die Lungenszintigraphie mit ^{131}J -markierten Humanalbuminmakroaggregaten liefert, insbesondere bei gleichzeitiger Thoraxaufnahme, eine wertvolle Stütze der Diagnose Lungenembolie (40, 48, 49).

Mit der Perfusionsszintigraphie können Perfusionsdefekte ab einer Größe von 2 x 3 cm erfaßt werden. In der Kombination dieser Methode mit der Inhalationsszintigraphie (Inhalation eines markierten Gases) kann die Diagnose Lungenembolie sehr wahrscheinlich gemacht werden, ist doch die Lungenembolie die einzige Erkrankung, bei der ein Perfusionsdefekt mit einer ungestörten Ventilation und damit mit einem unauffälligen Inhalationsszintigramm einhergeht (40).

5. Pulmonalisangiographie: Die Pulmonalisangiographie liefert den sichersten Hinweis für eine Lungenembolie (14, 30). Sie kann in Ergänzung der allgemeinen Diagnostik oder bei Verdacht auf eine Lungenembolie beweisführend sein. Man findet Gefäßabbrüche, Füllungsdefekte und Kaliberschwankungen der dargestellten Lungenarterien. Außerdem Oligämie, arterielle Stase und inkomplette Venenfüllung (Ranninger, 1969, Stein und Mitarb., 1967, zit. n. 40).

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Rechtsherzsondierung zur Druckmessung mittels Herzkatheter.

Die letzten drei Methoden gestatten darüber hinaus eine gute objektive Beurteilung des Heilungsverlaufes (s. z. B. 3, 46).

4.0.0. Behandlung der Lungenembolie

Die Behandlung der Lungenembolie besteht in symptomatischen wie in speziellen auf die Ursache der Thromboseentstehung gerichteten Maßnahmen. Außerdem ist es möglich, eine erneute Embolisierung in die Lunge entweder durch operative Beseitigung der Emboliequelle oder durch Einlage eines Vena cava- Filters zu verhindern. Bei Verschluß des Pulmonalishauptstammes kann der Patient manchmal nur durch eine Embolektomie gerettet werden.

Im folgenden soll auf die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten eingegangen werden, insbesondere aber auf die Thromboseverhindernde Behandlung mit Antikoagulantien.

4.1.0. Symptomatische Behandlung

Für eine erfolgreiche Behandlung der Lungenembolie ist - falls notwendig werdend - die Schockbehandlung eine dringende Voraussetzung. Darüber hinaus werden von manchen Autoren hier insbesondere die Behandlung mit β -Rezeptoren-Stimulatoren zur Verbesserung der peripheren Mikrozirkulation und zur pulmonalen Vasodilatation mit Steigerung des Herz-Zeit-Volumens empfohlen (14, 40), wobei auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen Kontrolle des zentralen Venendruckes hingewiesen wird (40). Diese Maßnahmen sind durch eine rasche Digitalisierung, am besten mit Strophanthin, sowie durch Sauerstoffbeatmung zu unterstützen (12, 13, 35).

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen erfordert eine entsprechende Behandlung, auf die in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden soll.

Bei Hustenreiz ist zusätzlich die Gabe von Codein angezeigt (10, 13). Zur Beseitigung der Schmerzen sind Morphinderivate geeignet (11, 12).

Bei Vorliegen eines Lungeninfarktes werden noch zusätzlich Antibiotika benötigt, um eine bakterielle Superinfektion zu verhindern bzw. zu behandeln (10). Kommt es in Verbindung mit einem

Infarkt zur Bildung eines Begleitergusses, so ist eine entlastende Pleurapunktion erforderlich.

4.2.0. Spezielle therapeutische Maßnahmen.

4.2.1. Chirurgische Behandlungsmethoden.

Operative Behandlungsmethode der Wahl beim Verschuß des Pulmonalishauptstammes ist die Embolektomie nach Trendelenburg, welche in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Verbesserungen erfahren hat (32): Trotz der Einführung des transsternalen Zuganges, der extrakorporalen Zirkulation und der kardiopulmonalen Bypass-Technik 1961 liegt die Letalitätsrate immer noch bei 50 % (10, 11). Voßschulte, der zur Zeitersparnis bei 42 Operationen auf die Anlage eines extrakorporalen Kreislaufes verzichtete, hatte dabei 7 Erfolge zu verzeichnen (zit. n. 10, 11, 14). Als Operationsindikation gilt heute bei der fulminanten Embolisierung eine das Leben des Patienten bedrohende Verschlechterung des Allgemeinzustandes (14, 35, 36, 40). Der technisch sehr schwierige Eingriff wird jedoch noch längere Zeit entsprechend ausgerüsteten Kliniken, insbesondere einem eingearbeiteten Operationsteam vorbehalten bleiben (12, 32).

Gegenüber der Angabe, daß die zur Embolieprophylaxe durchgeführte Thrombektomie bzw. Ligatur der betroffenen Venen keine Bedeutung mehr hätten (12, 32), wird heute von manchen Chirurgen unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. flottierende Thromben) doch wiederum die Durchführung einer Thrombektomie empfohlen. Außerdem findet heute vermehrt die Anlage eines Plastikschirmes in die Vena cava Anwendung, welcher von ihrem Ursprung losgelöste Thromben abfängt und somit verhindert, daß diese in die Lungen gelangen und dort zu einem Verschuß führen.

4.2.2. Behandlung mit Antikoagulantien und Fibrinolytika.

Die größte Bedeutung unter den speziellen medikamentösen Maßnahmen bei der Lungenembolie haben heute die Antikoagulantien bzw. Fibrinolytika. Dabei besteht jedoch noch keine Einigkeit darüber, welche Medikamente, bzw. welches Therapieschema zu wählen ist.

Im Vordergrund stehen heute im wesentlichen 2 Behandlungsmethoden:

1. Die fibrinolytische Behandlung mit Streptokinase mit anschließender Antikoagulantienbehandlung erst mit entweder kurz- oder lang-dauernder Heparintherapie, dann mit Dicumarol.
2. Die lang dauernde (2 - 3 Wochen lange) Heparintherapie mit evtl. nachfolgender Dicumarolbehandlung.

Beide Behandlungsmethoden sind der alleinigen Therapie mit Dicumarol überlegen, eine Tatsache, die sich aus der Pharmakologie der betreffenden Substanzen zwanglos herleitet (s. u.). Die Vorteile der letzteren Therapieform gegenüber der alleinigen Dicumarolbehandlung bzw. der Kombination einer 3tägigen Heparinbehandlung mit gleichzeitig einsetzender Dicumaroltherapie zeigt eine klinische Studie von Kanis, die 1971 in Edinburgh an Lungenembolie-Erkrankten durchgeführt wurde (18). Sowohl die Letalität als auch die Rezidivquote waren bei den langdauernd heparinisierten Patienten weitaus niedriger als bei den Vergleichsgruppen.

4.2.1.1. Pharmakologie der Antikoagulantien.

1. Kumarinderivate.

Die Grundsubstanz dieser Gruppe, das Kumin, ist ein Duftstoff aus Meliolutusarten und Waldmeister (*Asperula odorata*) (23). Die Wirkung der Kumarinderivate (z. B. Marcumar) auf die Blutgerinnung besteht in einem Antagonismus zum Vitamin K. Dieses Vitamin ist offenbar das Coenzym eines Enzymsystems, das für die Synthese der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII (Proconvertin), IX (Christmas-Faktor) und X (Stuart-Prower-Faktor) in der Leber verantwortlich ist (23). Die Kumarinderivate haben aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit mit dem Vitamin K (= Coenzym) eine Affinität zu demselben Apoenzym, mit dem Vitamin K das o.g. Enzymsystem bildet. Diese Konkurrenz zwischen den Kumarinen und Vitamin K um das Apoenzym bewirkt eine Hemmung der Synthese der Gerinnungsfaktoren, deren Bildung Vitamin K abhängig ist (23, 27).

Daneben bewirken die Kuminine noch eine starke Erhöhung der An-

tithrombin-(III)-Aktivität (19, 20).

Der Wirkungseintritt, d. h. das Erreichen einer plasmatischen Hypokoagulabilität geht parallel mit der Halbwertszeit der 4 Gerinnungsfaktoren (25, 27). Diese beträgt für den Faktor VII 5 Stunden, für den Faktor IX 30 Stunden, für den Faktor X 45 Stunden und für den Faktor II 60 Stunden (25, 27). Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts ist aber noch von anderen Faktoren wie z. B. der allgemeinen Stoffwechsellage abhängig. So wird bei Fieber und einer Hyperthyreose die gewünschte Gerinnungshemmung schneller erreicht (25). Auch die Ausgangsgerinnbarkeit (Gerinnbarkeit vor Behandlungsbeginn) hat einen wesentlichen Einfluß auf den Zeitpunkt des Wirkungseintritts, was z. B. bei manchen Lebererkrankungen eine Rolle spielt (25, 28).

Im allgemeinen ist die therapeutisch erwünschte Senkung der Gerinnbarkeit nach 3 - 6 Tagen erreicht (23).

Nach Absetzen der Kumarine ist entsprechend dem Wirkungsmechanismus die Gerinnung erst nach einigen Tagen normalisiert (23). Schneller, innerhalb von 6 - 12 Stunden, eine normale Leberfunktion vorausgesetzt, kann die Wirkung der Kumarine durch die Gabe von 20 - 40 mg Vitamin K₁ (Konakion) aufgehoben werden. Für den Fall, daß diese Zeit z. B. bei schweren Blutungskomplikationen noch zu lang ist, stehen Präparate, die die betreffenden Plasmafaktoren enthalten (z. B. PPSB), zur Verfügung (6).

Von diesen Wirkungen der Kumarine auf das Gerinnungssystem ist ihre Wirkung auf die Gefäße zu trennen: unter Kuminamedikation kommt es zu einer Steigerung der Kapillarpermeabilität bzw. Verminderung der Kapillarresistenz sowie zur coronaren und peripheren Durchblutungsförderung (29). Dabei handelt es sich um Soforteffekte, die schon 2 Stunden nach Gabe, z. B. von Marcumar, nachweisbar sind (29).

2. Heparin

Heparine sind Substanzen, die in den Mastzellen des perikapillären Bindegewebes der Lunge, Leber und des Darmes reichlich zu finden sind. Dort werden sie zusammen mit Histamin synthetisiert und gespeichert (7, 22, 23). 1916 wurde erstmals von McLEAN aus der Hundeleber eine gerinnungshemmende Substanz gewonnen, die von HOWELL nach ihrem Ursprung als Heparin bezeichnet wurde. Jorpes konnte 1935 den chemischen Aufbau von Heparin weitgehend klären. Es handelt sich um chemisch nicht einheitliche Mucopolysaccharide (7, 21, 23, 49), die aus Glukuronsäure, Hexosamin und Esterschwefelsäure bestehen.

Heparine sind Mucopolysaccharide bzw. chemische Verbindungen mit unterschiedlicher Kettenlänge und Molekulargewicht (23, 45).

Die kleinste chemische Verbindung mit gerinnungshemmender Aktivität hat ungefähr ein Molekulargewicht von 8.000 (45).

Die Halbwertszeit i.v. injizierten Heparins beträgt 1 1/2 Stunden, d. h. nach 1 1/2 Stunden ist der gerinnungshemmende Effekt auf die Hälfte abgefallen (5). Heparin wird z. T. durch eine Heparinase in der Leber und Niere abgebaut, z. T. tubulär über die Nieren ausgeschieden (7). Antagonistisch zum Heparin verhält sich Protaminsulfat sowie Protaminchlorid, welches die Wirkung in vitro und in vivo aufheben kann.

Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins - der stärksten organischen Säure im menschlichen Körper (7, 23) - ist hauptsächlich bedingt durch seine starke elektronegative Ladung (7, 45).

Heparine sind weit potentere Antikoagulantien als Cumarine und Indantinderivate. Sie üben in allen Stufen der Gerinnungskaskade einen hemmenden Einfluß aus. In Tabelle 14 sind die Wirkungen des Heparins auf das Gerinnungssystem tabellarisch zusammengefaßt.

Heparine können wie andere Polysaccharide mit Proteinen Komplexe bilden (Abb. 1).

Unter anderem bildet es mit einem funktionell für die Blutgerinnung sehr wichtigen λ_2 -Globulin, dem Antithrombin III, einen

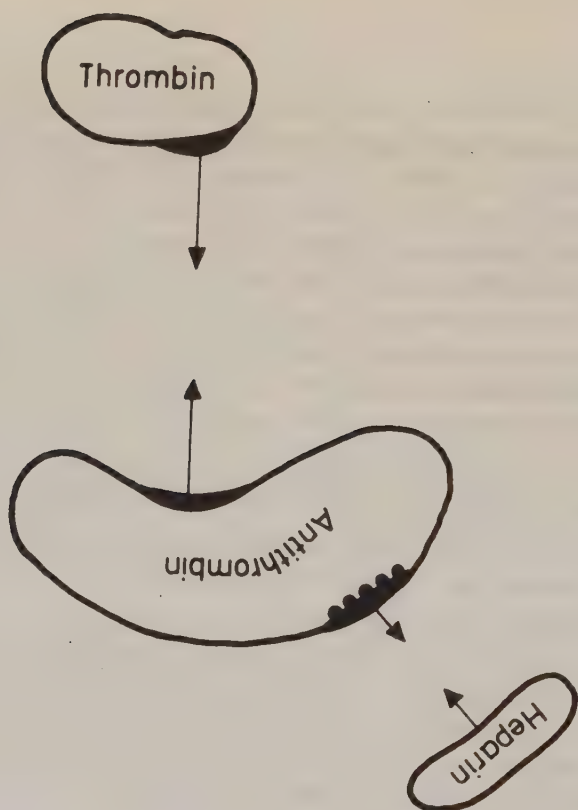


Abb.1 zeigt schematisch die Wechselwirkungen zwischen Thrombin und Antithrombin in Gegenwart von Heparin. Dabei enthält Thrombin in seinem reaktiven Zentrum die Aminosäure Serin, das Antithrombin die Aminosäure Arginin, während das Heparin mit dem Lysinrest des Antithrombin reagiert (Nach ROTENBERG, 37).

Komplex, wodurch die Wirkung dieses Proteins auf die Blutgerinnung potenziert wird. Es handelt sich um den sogenannten Heparin-Co-Faktor oder das Antithrombin III. Dieses Protein ist in der Lage, nicht nur die proteolytische Wirkung von Thrombin, sondern auch alle anderen im Gerinnungssystem wirk-samen Serinproteasen zu hemmen. Wie aus dem Gerinnungssystem (Abb. 2) zu ersehen, sind die aktivierten Gerinnungsfaktoren XII a, XI a, IX a und X a, wie oben bereits erwähnt, Thrombin und das Ferment der Fibrinolyse Plasmin sogenannte Serinpro-teasen.

Alle diese Serinproteasen werden durch den Heparin-Co-Faktor in ihrer Wirkung unterschiedlich abgeschwächt. Heparin potenziert diese Wirkung ebenfalls in unterschiedlicher Intensität. Dabei ist bekannt, daß die Wirkung, den es auf den sogenannten aktivierten Faktor X ausübt, 10mal stärker ist als gegenüber Thrombin. Diese Tatsache scheint eine Antikoagulantientherapie mit sogenannten geringen Dosen zu rechtfertigen.

Am Beispiel der Thrombininhibition sei der Wirkungsmechanismus dargestellt. Der im allgemeinen als Antithrombin III bezeichnete Heparin-Co-Faktor bildet mit Thrombin einen Proteinkomplex, der das Thrombin daran hindert, von seinem Substrat die sogenannten Fibrinopeptide A und B abzuspalten. Warum die Anlagerung von Heparin an Antithrombin III die Antithrombin III-Wirkung verstärkt, ist bis heute nicht geklärt.

Durch die Potenzierung der Antithrombin III-Wirkung erfolgt indirekt eine Hemmung der durch Thrombin ausgelösten Reaktionen (Tab. 14, 3 - 5).

Hierzu gehört vor allen Dingen die durch Thrombin induzierte Plättchenaggregation, auch als sogenannte visköse Metamorphose bekannt. Die Plättchenaggregation führt zu einer Thrombozytenpfropfbildung, die eine Blutung im Kapillarbereich durch Verstopfung der Gefäße unterbindet. Während der Aggregatbildung werden die Plättchenmembranen durchlässig für Stoffe, die in den Thrombozyten enthalten sind und die ihrerseits eine große

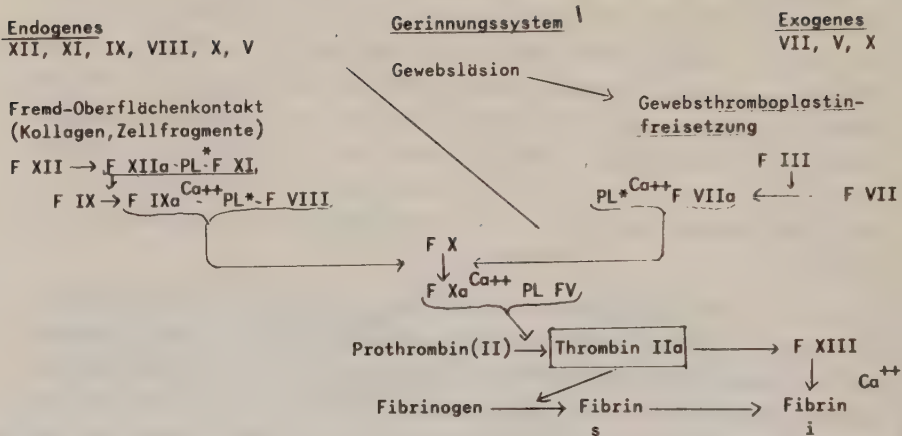


Abb.2

Das oben abgebildete Gerinnungssystem zeigt, daß die Gerinnung über das durch Fremdoberflächenkontakt aktivierte endogene System und über das durch Gewebsläsion aktivierte exogene System abläuft.

(Bei den mit "a" bezeichneten Gerinnungsfaktoren handelt es sich um sogenannte Serinproteasen)

Bedeutung für die Hämostase haben. Hierzu gehören vor allen Dingen die sogenannten biogenen Amine wie Serotonin, Nor-Adrenalin, Adrenalin sowie das Retraktozym. In den Plättchen befinden sich aber auch geringe Spuren von Fibrinogen und ein relativ hoher Anteil der Untereinheit A des Faktors XIII. Der Faktor XIII ist der sogenannte fibrinstabilisierende Faktor, der die Fibrinpolymerisation durch Bildung von sogenannten Isopeptidbindungen zwischen den Fibrinmonomeren bedingt. Aus Untersuchungen von HAENE ist bekannt, daß die Hälfte des Faktor XIII-Potentials im Blut in den Thrombozyten vorhanden ist.

Darüber hinaus enthalten die Plättchen Phospholipide, die ebenfalls bei der durch Thrombin induzierten Plättchenaggregation freigesetzt werden und wie aus dem Gerinnungsschema zu ersehen, bei allen Reaktionen in der Kaskade des Gerinnungsschema von großer Bedeutung sind.

Heparine üben aber nicht nur einen Einfluß auf die durch Thrombin induzierte Plättchenaggregation aus, sondern üben auch eine direkte neutralisierende Wirkung auf die Katecholamine aus. Aus diesem Grunde findet eine Beobachtung an Bedeutung, nach der es nach i.v.-Injektion von großen Dosen Heparin zu einer Vasodilatation kommt (7, 47). Die durch Heparin induzierte Vasodilatation scheint auch zu einer Steigerung der coronaren Durchblutung zu führen (29).

Die spasmolytische Wirkung von Heparin beruht damit auf zwei Mechanismen, einmal wird die Freisetzung von Katecholaminen aus Thrombozyten durch Hemmung der viskösen Metamorphose verhindert, zum anderen besteht ein direkter Antagonismus von Heparin zu Katecholaminen, so daß die gefäßkontrahierende Wirkung von Katecholaminen gehemmt wird. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus erscheint sogar die Gabe von Heparin beim frischen Myokardinfarkt wegen dieser Funktionen von besonderer Bedeutung zu sein.

Durch die Aktivierung des Faktors XIII hat Thrombin noch eine zweite Wirkung auf die Fibrinbildung. Ohne aktivierten Faktor

XIII können die Fibrinmonomere nicht kovalent durch sogenannte Isopeptidbindungen quervernetzt werden. Aus diesem Grunde hat Heparin über den Antithrombinmechanismus eine hemmende Wirkung auf die Fibrinstabilisierung. Nicht stabilisierte Gerinnsel sind, wie schon lange bekannt, durch proteolytische Fermente leichter abzubauen als stabilisierte.

Ferner ist bekannt, daß die Gerinnungsfaktoren V und XI ebenfalls durch Heparinⁱⁿ aktiviert werden (Tab. 14, 4). Ob bei dieser Wirkung ebenfalls eine Komplexbildung Ursache der Proteininaktivierung ist, ist bis heute nicht bekannt.

Als letztes ist die antilipämische Wirkung des Heparins zu erwähnen. Nach Gabe von Heparin i.v. kommt es im Blut zu einer ausgedehnten Senkung der Neutralfette (23, 45). Dabei soll die Lipoproteinlipase, die unter Heparineinfluß aus dem extrahepatischen Gewebe freigesetzt wird, die Abspaltung der bei Alpha-Fettsäuren aus den Triglyceriden bewirken und die unter Heparineinfluß in der Leber freigesetzten Lipase die weitere Hydrolyse des entstandenen 2-Monoglycerids verursachen (26). Dagegen wird die Höhe des Cholesterinspiegels im Blut durch Heparin nicht beeinflußt (7).

Zwar ist die für die antilipämische Wirkung benötigte Heparinkonzentration niedriger als die für die Beeinflussung der Blutgerinnung (23), doch sind beide Effekte nicht voneinander zu trennen (26). Wie dargestellt, haben Heparine eine polyvalente Wirkung auf das Hämostasesystem.

Aus diesem Grunde scheinen die Heparine besonders für eine Antikoagulantientherapie und Prophylaxe geeignet zu sein.

Erstaunlicherweise wird die Antikoagulantientherapie andernorts nur zur Überbrückung durchgeführt. Im Gegensatz hierzu wird die Antikoagulantientherapie bei Patienten mit Thrombose und durchgemachter Lungenembolie bei den 143 Patienten, über die hier berichtet wird, über einen längeren Zeitraum durchgeführt.

5.0.0 Kasuistik

In den Jahren 1973/74 befanden sich in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg 143 Patienten mit der Diagnose Lungenembolie oder Lungenembolieverdacht in stationärer Behandlung. Von diesen Patienten haben 106 die Lungenembolie überlebt, während 37 Patienten verstorben sind, was einer Letalität von 25,9 % entspricht.

Bei den meisten Patienten, nämlich bei 109, ist eine Antikoagulantientherapie eingeleitet worden, und zwar bei 92 der Patienten, die die Lungenembolie überlebt haben, sowie bei 17 von den verstorbenen Patienten. Die 34 verbleibenden Patienten haben keine Antikoagulantien erhalten, weil entweder die Diagnose erst durch die Sektion gestellt werden konnte (13 Fälle) oder diese für eine solche Therapie nicht ausreichend gesichert erschien (8 Fälle). Bei 8 weiteren Patienten bestanden Kontraindikationen gegen Antikoagulantien und 5 Patienten zeigten einen so guten und komplikationslosen Verlauf, daß eine Antikoagulantientherapie nicht für notwendig gehalten wurde.

Im folgenden werden nun, die Patienten, die an einer Lungenembolie verstorben sind (Gruppe 3, n = 37), den Patienten gegenübergestellt, die die Lungenembolie überlebt haben.

Die Patienten, die die Lungenembolie überlebt haben, werden wiederum unterteilt in Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt wurden (Gruppe 1, n = 92) und solche, die keine Antikoagulantien erhalten haben (Gruppe 2, n = 14), (Tab. 1, s. tabellarischer Anhang).

Über das Durchschnittsalter und die Geschlechtsverteilung innerhalb der 3 Patientengruppen gibt Tab. 2 (s. tabellarischer Anhang) Auskunft.

Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe liegt bei 58,5 Jahren, wesentlich höher jedoch bei der Gruppe der verstorbenen Patienten mit 68,3 Jahren.

Dagegen ist die Geschlechtsverteilung innerhalb der 3 Patientengruppen im wesentlichen gleich. Von den insgesamt 143 Pa-

tienten sind 69 (48,3 %) männlichen und 74 (51,7 %) weiblichen Geschlechtes.

5.1.0. Risikofaktoren und Vorgeschichte bei 143 eigenen Patienten.

In der Tab. 3 (s. tabellarischer Anhang) wird über die Lungenembolien, Thrombosen und Thrombophlebitiden, die die 143 Patienten bereits vorher durchgemacht hatten, berichtet, sowie über die zur Lungenembolie prädisponierenden Faktoren, die bei den Patienten beobachtet wurden.

Es ergibt sich, daß 23 Patienten (16,1 %) schon einmal eine Lungenembolie erlitten haben, wobei mit 35,7 % der Prozentsatz der beim jetzigen Krankenhausaufenthalt nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten (Gruppe 2) herausragt.

Eine Thrombose hatten 20 Patienten (14,0 %) und eine Thrombophlebitis 17 Patienten (11,9 %) durchgemacht.

Unter den Risikofaktoren für eine Lungenembolie ist am häufigsten die Varikosis bei 52 Patienten (36,4 %) beobachtet worden. Des weiteren bestanden bei insgesamt 5 Patienten (3,5 %) als Zeichen venöser Insuffizienz ein Ulcus cruris.

12 Patienten (8,3 %) waren innerhalb der letzten 4 Wochen vor Eintreten der Lungenembolie operiert worden, 2 der Operationen waren Prostataktomien.

Eine länger als eine Woche bestehende Bettlägerigkeit bestand bei 7 Patienten (7,6 %) (ohne bereits vorher genannte Patienten).

5 Patientinnen hatten innerhalb der letzten 1 1/2 Jahre mit der Einnahme von Kontrazeptiva begonnen, darunter 3 in den letzten 3 Monaten vor der Lungenembolie.

An Risikofaktoren tauchen außerdem noch auf: Entbindung während der letzten 4 Wochen (2 Fälle), Thrombozytose nach Splenektomie (1 Fall).

Immerhin wiesen bei 40 Patienten weder die Anamnese noch irgendwelche Risikofaktoren auf die dann erlittene Lungenembolie hin.

Für die Vorgeschichte der Lungenembolie bei den Patienten der Gruppe 1 (mit Antikoagulantien behandelte Patienten) ist noch folgendes erwähnenswert:

bei 2 von diesen Patienten war eine Antikoagulantien-dauertherapie (einmal wegen Thrombophlebitis, einmal nach einer Lungenembolie) 5 Monate vor dem jetzigen Geschehen abgesetzt worden, im letzteren Fall vom Patienten selbst.

Bei einem weiteren Patienten mußte eine Dicumarol-dauertherapie aufgrund von ausgedehnten Hämatomen an Rücken, Armen und rechtem Oberschenkel sowie einer Psoasblutung mit je 10 mg Kon-
aktion i.m. und i.v. unterbrochen werden. 10 Tage später kam es zur Lungenembolie.

In einem anderen Fall mußte die Therapie einer Thrombophlebitis mit Liquemin wegen einer Oberbauchblutung abgesetzt werden. Trotz der folgenden Gabe von 3 x 1 Colfarit/die kam es 10 Tage später zur Embolie.

Auf die Gefahren einer ungenügenden bzw. zu kurzen Thrombose- bzw. Thrombophlebitisbehandlung weisen die folgenden 3 Fälle hin:

1 Patient, dessen Thrombose lediglich mit Hirudoid behandelt wurde, erlitt 9 Tage später eine Lungenembolie.

Auch die Therapie einer Thrombose mit 3 x 2 Colfarit/die bei einem weiteren Patienten erwies sich als nicht ausreichend: 2 Wochen nach Therapiebeginn trat eine Embolie ein. Beim dritten Patienten kam es 6 Tage nach Absetzen einer Calciparintherapie, die 14 Tage lang wegen einer Beinvenenthrombose links durchgeführt worden war, zur Lungenembolie.

Bei den Patienten der Gruppe 3 trat bei vieren eine dann tödlich verlaufende Lungenembolie ein, nachdem kurz vorher eine Antikoagulantientherapie abgesetzt worden war:

Bei 2 dieser Patienten, die wegen einer Thrombose Antikoagulantien erhielten, waren Kontraindikationen gegen diese (einmal ein Leberkoma, einmal ein Apoplex) aufgetreten, so daß die Antikoagulantien abgesetzt werden mußten. Jeweils eine Woche später kam es zur Lungenembolie.

Bei einem weiteren Patienten wurde eine Calciparintherapie ei-

ner Thrombophlebitis nach 14 Tagen unterbrochen, weil eine Nierenangiographie durchgeführt werden mußte. 6 Tage später trat eine sofort tödliche Lungenembolie auf.

Der vierte Patient schließlich erlitt eine Lungenembolie 4 Tage nach Gabe von 0,2 ml Konakion i.v.. Diese war notwendig geworden, weil im Laufe einer Hicumaroldauertherapie der Quickwert auf unter 10 % gefallen war.

Insgesamt erlitten also 9 Patienten eine Lungenembolie, bei denen zwischen 5 Monaten und 4 Tagen zuvor eine Antikoagulationstherapie aus verschiedenen Gründen abgebrochen worden war. Außerdem kam es bei 2 weiteren Patienten zu einer Lungenembolie, deren Thrombose lediglich mit Hirudoid bzw. Colfarit behandelt worden war.

5.2.0. Ergebnisse

5.2.1. Beschwerden und Symptome

Von den 143 Patienten wurden die anamnestisch erfragten Beschwerden sowie die bei der Aufnahme in klinische Betreuung oder während des Krankenhausaufenthaltes beobachteten Symptome nach ihrer Häufigkeit in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist das am häufigsten auftauchende Symptom die Dyspnoe (69 Patienten: 67,1 %), besonders bei der Gruppe von Patienten, die später gestorben sind (27 Patienten: 73,0 %).

Die Tachypnoe über 20/min wurde bei 33 (23,1 %) Patienten beobachtet, ein Oppressionsgefühl bei 10 (7,0 %) Patienten.

An Beschwerden und Symptomen, die auf einen Infarkt hindeuteten, bestand bei 51 (35,7 %) Patienten ein atemabhängiger Thoraxschmerz (ein nicht atemabhängiger Thoraxschmerz bei weiteren 34 Patienten: 23,8 %), bei 61 (42,7 %) Patienten Husten, der bei 24 (16,8 %) Patienten mit Hämoptoe, bei 21 (14,7 %) mit nicht blutigem Auswurf verbunden war.

Eine Cyanose wurde bei insgesamt 78 (54,5 %) Patienten beobachtet, wobei jedoch die später verstorbenen Patienten (Gruppe 3) gegenüber der Gesamtgruppe wesentlich häufiger eine Cyanose hatten (27mal: 73 %).

Ödeme zeigten insgesamt 48 (33,6 %) Patienten, wiederum am häufigsten die später verstorbenen (17mal: 45,9 %).

66 (46,2 %) Patienten zeigten außerdem Symptome, die auf eine Thrombose oder eine Thrombophlebitis der unteren Extremität hindeuteten. Zu diesen Symptomen wurden gerechnet: Schwellung, Rötung, Druckschmerz, tastbare Venenverhärtungen, Umfangsdifferenzen zwischen beiden Beinen sowie ein positives Payr- oder Homann'sches Zeichen. Die Häufigkeitsverteilung zeigt Tabelle 5.

5.2.2.0. Befunde

5.2.2.1. Klinische Befunde

In der Tabelle 6 sind die Befunde aufgeführt, die bei der Unter-

suchung der 143 Patienten erhoben wurden.

Bei der Perkussion bzw. Auskultation fanden sich bei 39 (27,3 %) Patienten eine Dämpfung, bei 18 (12,6 %) ein Pleurareiben, bei 21 (14,7 %) als Zeichen der Spastik ein Giemen bzw. Brummen sowie bei 89 (62,2 %) Patienten Rasselgeräusche, letztere prozentual am häufigsten bei der Gruppe 3 (29mal: 78,4 %).

Eine Übersicht über die Körpertemperatur, die Herzfrequenz und das Blutdruckverhalten bei den 143 Patienten gibt Tabelle 7.

Eine Temperaturerhöhung bis 37,9° C wurde bei 53 (37,1 %) Patienten gemessen, darüber hinausgehende Temperaturen bei weiteren 58 (40,6 %) Patienten.

Die Herzfrequenz betrug zwischen 81 und 99/min bei 32 (22,4 %) Patienten, 100/min oder höher bei 61 (42,7 %) Patienten.

Bei der Beurteilung des Blutdruckes wurden als gerade noch normale Werte ein Blutdruck von 160/95 mm Hg (entsprechend der Empfehlung der WHO) als obere Grenze und ein Blutdruck von 100/60 mm Hg als untere Grenze angenommen. Danach zeigten 41 (28,7 %) Patienten einen erhöhten, 6 (4,2 %) einen erniedrigten Blutdruck, allein 4 davon aus der Gruppe der später verstorbenen.

5.2.2.2. Laborbefunde

In der Tabelle 8 sind die bei den 143 Patienten bestimmten Laborparameter in ihrem Verhalten erfaßt: 1. die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) (Normalwerte in der 1. Std.: Männer: 10 mm, Frauen: 20 mm), 2. die Leukozytenzahl (Normalwert: bis 10.000/mm³), 3. die Bilirubinkonzentration (Normalwert: bis 1 mg/100 ml), 4. die GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) (Normalwert: bis 12 mU/ml), 5. die GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) (Normalwert bis 12 mU/ml).

Es zeigt sich, daß bei 75 (54,3 %) Patienten die BSG erhöht ist und 73 (52,1 %) Patienten eine Leukozytose haben.

Eine Bilirubinerhöhung zeigten 43 (31,2 %) Patienten, sehr viel häufiger die Patienten der Gruppe 3, bei denen fast bei der Hälfte (46,9 %) ein erhöhter Bilirubinspiegel festzustellen war.

Auch die Transaminasen sind bei den später verstorbenen Patienten gegenüber dem Durchschnitt aller an Lungenembolie erkrankten wesentlich häufiger erhöht: die GOT bei 75 % (24 Patienten) gegenüber 62,5 % im Durchschnitt (85 Patienten insgesamt) und die GPT bei 64,3 % (18 Patienten) gegenüber 51,5 % im Durchschnitt (68 Patienten insgesamt).

5.2.2.3. Röntgenologische Befunde

Tabelle 9 gibt darüber Auskunft, wie oft bei den verschiedenen Patientengruppen Röntgenbefunde erhoben wurden, die auf eine Lungenembolie hindeuteten.

Die typische keilförmige Verschattung wurde ebenso nur zweimal beobachtet wie eine Plattenatelektase. Ein ein- bzw. beidseitiger Zwerchfelldurchbruch war immerhin bei 27 (18,8 %) Patienten auf dem Röntgenbild zu sehen.

In der Tabelle sind keine Angaben über die bei den Patienten röntgenologisch aufgefallenen frischen Infiltrate enthalten. Dieser Befund ist für die Lungenembolie recht unspezifisch und läßt sich gegen eine Pneumonie nur durch Durchführung einer Lungenszintigraphie oder Lungenangiographie abgrenzen. Da diese nicht unkomplizierten Untersuchungen in den Jahren 1973/74 an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg nur sehr selten bzw. gar nicht durchgeführt wurden und somit der röntgenologische Befund "frisches Infiltrat" ätiologisch nicht weiter abgeklärt wurde, wurde auf eine tabellarische Übersicht verzichtet.

5.2.2.4. EKG-Befunde

Die EKG-Befunde, die bei den Patienten eine Lungenembolie möglich erscheinen ließen, zeigt Tabelle 10: von den insgesamt 143 Patienten hatten 12 (8,3 %) einen kompletten und 36 (25,1 %) einen inkompletten Rechtsschenkelblock.

Aufgrund des EKG's erschien eine Rechtsherzbelastung bei 42 (29,4 %) Patienten möglich, bei 3 (2,1 %) Patienten wahrscheinlich und bei weiteren 19 (13,3 %) Patienten sicher.

5.2.2.5. Pathologisch-anatomische Befunde

Von den 143 Patienten sind 37 (25,9 %) während des Krankenhausaufenthaltes verstorben (Gruppe 3), bei 28 Patienten wurde eine Sektion durchgeführt. Diese bestätigte bei 15 Patienten die vorher klinisch gestellte Diagnose, während bei den verbleibenden 13 Patienten die Diagnose Lungenembolie erst durch die Sektion gestellt werden konnte.

Bei den verstorbenen 37 Patienten konnte die Lungenembolie 33mal als Todesursache gesichert werden (entweder durch ein klinisch eindeutiges Bild - 5 Patienten - oder durch die Sektion - 28 Patienten -). Zweimal führte die Lungenembolie im Zusammenhang mit einem Perikarderguß bzw. einer Coronarsklerose zum Tode. Bei den beiden verbleibenden Patienten bestand lediglich der Verdacht, daß die Lungenembolie zum Tode geführt hatte, in beiden Fällen war eine klärende Sektion von den Angehörigen verweigert worden.

5.2.3. Verlauf und Therapie

Im Gegensatz zum üblichen Vorgehen bei der Einleitung einer Antikoagulantientherapie (s. Tabelle 11) führten wir die Behandlung mit Heparin (i.v. oder s.c.) bei unseren mit Antikoagulantien behandelten Patienten über einen längeren Zeitraum durch. Sie wurde in den weitaus meisten Fällen etwa 3 Wochen lang durchgeführt, bevor die Umstellung auf ein Dicumarin-Präparat erfolgte oder die Antikoagulantientherapie abgesetzt wurde.

Bei 59 (54,1 %) der insgesamt 109 mit Antikoagulantien behandelten Patienten wurde die Antikoagulantientherapie mit i.v.-verabreichtem Heparin eingeleitet und später mit einem s.c.-injizierten Depot-Heparin fortgesetzt.

Bei 46 (42,4 %) Patienten wurde die Heparintherapie ausschließlich mit s.c.-verabreichtem Depot-Heparin durchgeführt.

3 Patienten wurden nur mit Dikumarol behandelt.

Nur bei einem Patienten wurde die Antikoagulantientherapie mit Streptokinase, entsprechend Tabelle 11, III, eingeleitet.

Die Wirkung i.v.- oder s. c.-verabreichten Heparins wurde mit Hilfe der Thrombintitration nach J. Jürgens kontrolliert. Dabei wird die Thrombinzeit nach Zugabe von 0,6, 1,2, 1,8 und 2,4 Einheiten Thrombin bestimmt.

Um Hinweise für die Wirksamkeit der Heparintherapie zu erhalten, haben wir die 106 Patienten, die mit Heparin behandelt wurden, nach der Länge der bei ihnen unter der Therapie gemessenen Thrombinzeit (Zugabe von 0,6 Einh. Thrombin) wie folgt eingeteilt:

Gruppe A: Diese Patienten (n = 21) waren so behandelt, daß die Thrombinzeit nur unschwellig, d. h. nicht über 30 sec. hinaus verlängert war.

Gruppe B: Bei den Patienten dieser Gruppe (n = 29) wurde durch die Therapie eine mittlere Thrombinzeitverlängerung zwischen 30 und 40 sec. erzielt.

Gruppe C: 48 Patienten waren so behandelt, daß die Thrombinzeiten eine stark ausgeprägte Verlängerung über 40 sec. (bis 50 sec.) aufwiesen.

Gruppe D: In dieser Gruppe sind die verbleibenden 8 Patienten zusammengefaßt. Sie haben die Lungenembolie nur 1 - 2 Tage überlebt, so daß eine Zuteilung in die Gruppen A - C aufgrund der Thrombinzeiten nicht sinnvoll erschien.

Es liegt auf der Hand, daß bei einer meist 3wöchigen Liquemin- bzw. Calciparin-Therapie wegen der oft starken Schwankungen der Thrombinzeiten bei ein und demselben Patienten die Zuordnung zu einer der genannten drei Gruppen schwierig ist. Die Zuteilung in die Gruppen A - C erfolgte dann, wenn mindestens 70 % der bei einem Patienten gemessenen Thrombinzeitverlängerungen in die betreffende Gruppe eingeordnet werden konnte.

Wie die Beobachtungen zeigen, besteht bei den Patienten eine unterschiedliche Toleranz gegenüber Heparin. So konnten bei den 106 Patienten, die mit Heparin behandelt wurden, sowohl Fälle, die schon auf geringste Dosen Heparin mit einer starken Verlängerung der Thrombinzeit reagierten, beobachtet werden, als auch Fälle, deren Thrombinzeiten trotz hoher Dosen von Heparin nicht wesentlich über den Normalwert von 18 - 22 sec. (0,6 Einh.) hinaus verlängert werden konnten.

Außerdem konnte bei einigen Patienten während der Therapie eine Toleranzänderung gegenüber Heparin beobachtet werden. Bei insgesamt 16 Patienten kam es nämlich bei gleicher Heparindosierung während der Therapie zu einer allmählich ansteigenden Verlängerung der Thrombinzeit.

Wie bereits oben erwähnt, ist bei 109 der insgesamt 143 untersuchten Patienten eine Antikoagulantientherapie eingeleitet worden; von diesen sind 17 verstorben (Letalität: 15,6 %). 34 Patienten erhielten aus verschiedenen Gründen (s. S. 19) keine Antikoagulantien, von ihnen verstarben 20, was einer Letalität von 58,8 % entspricht.

Die insgesamt 17 unter der Antikoagulantientherapie verstorbenen Patienten verteilen sich, wie folgt, auf die Gruppen A bis D: 5 Patienten sind der Gruppe A (TZ < 30 sec., n = 21), je 2 Patienten den Gruppen B (TZ 30 - 40 sec., n = 29) und C (TZ 40 - 50 sec., n = 48) und 8 Patienten der Gruppe D zuzuordnen.

Daraus ergibt sich für die Gruppe A eine Letalität von 23,8 %, für die Gruppe B eine Letalität von 6,9 % und für die Gruppe C eine Letalität von 4,2 %.

Bei 8 Patienten kam es während der Antikoagulantientherapie zu Blutungen unterschiedlichen Ausmaßes (Fallbeschreibungen im Anhang). Diese verteilen sich größtenteils auf die Gruppe C, nämlich 7, gegenüber 1 Blutung in der Gruppe B.

Bei 4 Patienten traten unter der Antikoagulantientherapie mit Heparin zweimal jeweils 2 Tage nach Therapiebeginn und zweimal 6 bzw. 14 Tage danach Symptome einer Thrombose auf:

So zeigte ein 67jähriger Mann am 14. Behandlungstag nach Durchführung einer Venographie eine typische Thrombosesymptomatik, ebenso wie eine 29jährige Patientin, bei der während der Therapieumstellung von Heparin auf Dicumarol, zu einem Zeitpunkt also, wo man mit ungenügender Wirkung der Antikoagulantien rechnen muß, erneut eine Thrombose auftrat. Bei den verbleibenden Patienten kam es jeweils 2 Tage nach dem Ereignis der Lungenembolie zu einer Thrombose.

Zuletzt seien noch 4 Patienten erwähnt, die während der Antikoagulantientherapie eine Symptomatik aufwiesen, die die Diagnose einer Reembolie im Bereich des Möglichen erscheinen ließen, ohne daß der Beweis dafür hätte erbracht werden können, interessanterweise bei 2 Patienten zu einem Zeitpunkt, in dem von Calciparin auf Dicumarol umgestellt wurde. In keinem der genannten Fälle wurde die geplante Therapie geändert und in keinem Fall kam es erneut zu einer Thrombose- bzw. Emboliesymptomatik.

Insgesamt 76 Patienten wurde empfohlen, die Antikoagulantientherapie als Dauertherapie beizubehalten, in 71 Fällen Dicumarol, in 5 Fällen Calciparin, u. a. um bei einem Patienten mit

Hyperlipidämie den antilipämischen Effekt des Heparins (16, 47) auszunutzen. In einem weiteren Fall war die Gabe von Calciparin erforderlich, da bei Versuchen, auf Dicumarol umzustellen, Beinvenenthrombosen auftraten (es handelt sich um die oben erwähnte 29jährige Patientin).

Bei 16 Patienten wurden die Antikoagulantien nach 4 - 8 Wochen abgesetzt: bei 13 Patienten wegen absoluter oder relativer Kontraindikationen, bei 3 Patienten (s. Fallbeschreibungen) wegen z. T. schwerer Blutungen.

Wie bereits oben erwähnt, starben insgesamt 37 Patienten während des Krankenhausaufenthaltes (Gruppe 3). Bei 13 von ihnen konnte die Diagnose Lungenembolie erst durch die Sektion gestellt werden. Diese 13 Patienten hatten keine Antikoagulantien erhalten. Da außerdem bei 4 Patienten Kontraindikationen gegen die Gabe von Antikoagulantien bestanden, und 3 weitere Patienten vor der Therapieeinleitung verstarben, wurden insgesamt nur 17 Patienten der Gruppe 3 mit Antikoagulantien behandelt. Von diesen Patienten haben nur 4 das Ereignis um mehr als eine Woche überlebt (2, 3, 6 bzw. 12 Wochen).

Insgesamt wird vor allem zweierlei deutlich:

Erstens ist die Letalität der Lungenembolie unter der Gabe von Antikoagulantien deutlich geringer (die Letalität der 109 mit Antikoagulantien behandelten Patienten ist mit 15,6 % gegenüber 58,8 % fast um ein Vierfaches niedriger als bei den 34 Patienten, die keine Antikoagulantien erhielten).

Zweitens ist eine deutliche Verbesserung der Prognose der Lungenembolie dann zu erreichen, wenn mit der Heparintherapie eine Einstellung der Thrombinzeit auf Werte zwischen 40 und 50 sec. gelingt (die Letalität der Gruppe C beträgt 4,2 % gegenüber 6,9 % bzw. 23,8 % in den Gruppen B bzw. A).

6.0.0. Diskussion

Die Lungenembolie ist eine in zivilisierten Ländern recht häufige Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität belastet ist. Die Zahl der jährlichen Todesfälle wird für die USA auf 50.000 - 100.000 (49) geschätzt, denen 15.000 - 30.000 Todesfälle im Jahr in der BRD entsprechen würden. STAMM und HERTWIG (1966) rechnen im klinischen Krankengut mit einer Morbidität von 0,1 - 2,6 % und einer Mortalität von 0,01 - 0,1 % (zit. n. 11).

In einer Studie von STAMM, RUTISHAUSER und WAIBEL (42) wurden bei 8.618 Patienten der Inneren Medizin 2,1 % tiefe Beinvenenthrombosen, 1,8 % Lungenembolien, davon 0,6 tödlichen, beobachtet.

Die Häufigkeit der Lungenembolie ist abhängig von dem "Ernährungszustand" der Durchschnittsbevölkerung (38, 39): in guten Zeiten steigt die Zahl der tödlichen Lungenembolien bis auf 8 % des Sektionsgutes an (38, 39). FREIMAN wies 1965 in 64 % aller Sektionen kleinere oder ältere Embolien nach (zit. n. 11).

Auch heute noch stellt die Lungenembolie ein großes diagnostisches Problem dar (11, 32, 40, 49). Nach SANDRITTER und BENEKE wird die Lungenembolie nur in 1/3 aller Fälle klinisch diagnostiziert (zit. n. 38, 39). Der Prozentsatz soll für tödlich verlaufende Embolien größer sein, es werden bis zu 64 % angegeben (zit. n. 40).

Dieser Wert stimmt mit dem in dieser Arbeit gefundenen Prozentsatz in etwa überein: 64,9 % der tödlich verlaufenden Lungenembolien (24 von 37) waren vor Eintritt des Todes diagnostiziert.

Andere Untersuchungen zeigen (49), daß nur 12,5 - 30 % der bei der Sektion gefundenen Lungenembolien klinisch vorher diagnostiziert waren. Dagegen konnten nur 40 % der Diagnosen vor dem Tode auch nach der Sektion aufrecht erhalten werden (49). Das mag jedoch auch zumindest teilweise seinen Grund darin haben, daß Thromben und Embolien noch 72 Stunden postmortal aufgelöst werden können (49).

Auch das Vorhandensein von Beinvenenthrombosen ist nicht immer

ein diagnostischer Hinweis für eine Lungenembolie. Nach NAEGELI und MATIS ist die tödliche Lungenembolie in 13,7 % der Fälle erstes Symptom einer Thrombose (32), während bei 86,1 % der tödlichen Embolien keine Thrombose festgestellt worden war, andere Autoren sprechen von 63,3 % (44) bzw. 66 % (11).

In dieser Arbeit wurden bei 46,2 % aller Patienten Symptome einer Thrombose bzw. Thrombophlebitis festgestellt, bei den verstorbenen Patienten sogar nur in 24,3 %.

Immerhin führen 24,7 % aller Thrombosen der Venen der unteren Extremität zu einer tödlichen und weitere 35,1 % zu einer nicht tödlichen Lungenembolie (SANDRITTER und BENEKE, 1968, zit. n. 4).

Tabelle 12 (siehe tabellarischer Anhang) zeigt einen Vergleich der Symptommhäufigkeit bei der Lungenembolie, wie sie bei unseren 143 Patienten gefunden wurde mit zwei Arbeiten von SASAHARA 1966 (20 pulmonalangiographisch gesicherte Fälle) bzw. KRAUSS 1960 (Sammelstatistik) (zit. n. 10, 11).

Es ergibt sich eine relativ gute Übereinstimmung. Bemerkenswert ist allerdings die bei unseren Patienten gefundene Häufigkeit der GOT-Erhöhung von 62,5 %, die in einem gewissen Widerspruch zu den Angaben der Literatur steht, nach denen die Trias "erhöhte LDH, erhöhtes Bilirubin, normale GOT" für die Lungenembolie charakteristisch sei (10, 11, 35) und die Differentialdiagnose gegen den Herzinfarkt erleichtern soll (14). Aber schon SCHEPPING und BREDDIN weisen auf die geringe Wertigkeit dieser Trias für die Diagnostik der Lungenembolie hin (40).

Weiterhin fällt bei der Durchsicht der obigen Tabelle auf, daß es sich bei den Symptomen, die am häufigsten vorkommen (Dyspnoe, Tachypnoe, Thoraxschmerz, Husten) um recht unspezifische Symptome handelt, während die für die Lungenembolie "charakteristische" Hämoptoe seltener ist.

Vergleicht man nun die Symptomatik der Patienten, die die Lungenembolie überlebten (Gruppen 1 und 2), mit der Symptomatik,

die bei den an der Lungenembolie verstorbenen Patienten (Gruppe 3) beobachtet wurde, so zeigt sich neben sonst weitgehender Übereinstimmung, daß folgende Symptome häufiger bei der Gruppe der verstorbenen Patienten vorkamen:

Dyspnoe: 73,0 % in der Gruppe 3 gegenüber 65,2 % bzw. 64,3 %
in den Gruppen 1 und 2;

Tachypnoe: 37,8 % gegenüber 16,3 % bzw. 28,6 %;

RG's: 78,4 % gegenüber 57,6 % bzw. 50,0 %;

Cyanose: 73,0 % gegenüber 42,9 % bzw. 48,9 %;

Ödeme: 45,9 % gegenüber 29,3 % bzw. 28,6 %;

Bilirubinerhöhung: 46,9 % gegenüber 25,0 % bzw. 35,7 %;

GOT-Erhöhung: 75,0 % gegenüber 58,7 % bzw. 58,3 %;

GPT-Erhöhung: 64,3 % gegenüber 50,0 % bzw. 33,3 %.

Es handelt sich dabei um Symptome, die Ausdruck einer Links- bzw. Rechtsinsuffizienz des Herzens sind. Die Tatsache, daß diese bei der Gruppe der verstorbenen Patienten häufiger waren, wird allein schon dadurch verständlich, daß das Durchschnittsalter in der betreffenden Gruppe (68,3 Jahre gegenüber 55,4 bzw. 53,1 Jahre) sehr viel höher war, so daß eine Vorschädigung des Herzens, die die Häufigkeit der o.g. Symptome erklären würde, sicherlich häufiger angenommen werden kann als in den beiden Vergleichsgruppen.

Bei der erwähnten geringen Spezifität der Lungenemboliesymptomatik stehen heute mit der Lungenszintigraphie und der Pulmonalangiographie zwei Methoden zur Verfügung, die die Diagnose Lungenembolie weitgehend sichern können. Dabei handelt es sich bei der selektiven Pulmonalangiographie um die sicherere der beiden Methoden (11, 40), die jedoch methodisch aufwendiger und für den Patienten risikoreicher (genauere Informationen über das jeweilige Risiko sind aus der Literatur leider nicht zu gewinnen) ist als die Szintigraphie (11). Da die Aussagekraft dieser durch die Kombination von Perfusions- und Inhalations-szintigraphie noch gesteigert werden kann (10, 11), stellt die Lungenszintigraphie wohl die ideale Screening- und Kontrollmethode dar (40), wenn die röntgenologische Lungenuntersuchung

keine infiltrativen Veränderungen aufdeckt.

Von den 143 Patienten, deren Krankengeschichten in dieser Arbeit ausgewertet wurden, starben 37, was einem Prozentsatz von 25,9 % entspricht. Bei 13 von ihnen konnte die Diagnose erst durch die Sektion gestellt werden. Läßt man diese 13 Patienten unberücksichtigt, ergibt sich bei der Letalität der klinisch erkannten Lungenembolien ein Prozentsatz von 18,5 % (von 130 Patienten mit klinisch diagnostizierter Lungenembolie sind 24 verstorben).

HEINRICH gibt eine Letalität bei klinisch erkannter Lungenembolie von 10 - 30 % an.

Teilt man nun die 130 Patienten, bei denen die Lungenembolie klinisch diagnostiziert werden konnte, auf in Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt wurden (n = 109), und Patienten, die aus verschiedenen Gründen (s. S. 19) lediglich symptomatisch therapiert wurden (n = 21), ergibt sich bezüglich der Letalität folgendes:

von 109 mit Antikoagulantien behandelten Patienten verstarben 17, während von 21 nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten 7 verstarben, was einem Prozentsatz von 15,6 % bzw. 33,3 % entspricht.

Das bedeutet, daß die Letalität bei den lediglich symptomatisch behandelten Patienten doppelt so hoch wie bei den Antikoagulantien-behandelten Patienten war. Der daraus sich ergebende Vorteil der Antikoagulantientherapie wird noch deutlicher, wenn man die folgenden 2 Gesichtspunkte berücksichtigt:

1. Erweitert man das o.g. Kollektiv von 130 Patienten um die 13 Patienten, bei denen die Lungenembolie erst durch die Sektion diagnostiziert werden konnte und die demzufolge ebenfalls keine Antikoagulantien erhielten, so beträgt die Letalität der lediglich symptomatisch behandelten Patienten 58,8 %, d. h. diese Patienten sind etwa 4mal so häufig verstorben, wie die mit Antikoagulantien behandelten (Verhältnis etwa 4 : 1).

In einer retrospektiven Studie von KANIS (18), die er 1971

an 103 an Lungenembolie erkrankten Patienten in Edinburgh durchführte, betrug dieses Verhältnis sogar 9 : 1.

2. Wie bereits oben erwähnt, haben viele der 34 lediglich symptomatisch behandelten Patienten deshalb keine Antikoagulantien erhalten, weil die Diagnose nicht 100 %ig gesichert erschien bzw. diese Patienten einen guten und komplikationslosen Verlauf zeigten. Diese Patienten stellen somit eine positive Vorauswahl dar, da bei ihnen von vornherein eine bessere Prognose zu erwarten war. Umso bemerkenswerter erscheint die hohe Letalität dieser Gruppe.

Aufgrund theoretischer Überlegungen (s. S. 15) erhielten die meisten der 109 Antikoagulantien-behandelten Patienten zunächst 2 - 3 Wochen lang ein Heparin-Präparat. Erst nach diesem Zeitraum wurde die Antikoagulantientherapie entweder abgesetzt oder die Therapie (Prophylaxe) mit Dicumarol fortgesetzt. Es wurde versucht, das Heparin so zu dosieren, daß eine Thrombinzeit von 40 - 50 sec. resultierte. Wegen der unterschiedlichen Toleranz gegenüber Heparin wurde dieses jedoch nicht bei allen Patienten erreicht. Es zeigt sich, daß nur 2 von den 48 Patienten (4,2 %) verstarben, bei denen eine gute Einstellung erreicht wurde (Gruppe C), während in der Gruppe A (TZ < 30 sec.) 5 von 21 (23,8 %) und in der Gruppe B (TZ 30 - 40 sec.) 2 von 29 Patienten (6,9 %) verstorben sind.

Nach diesen Ergebnissen haben in der Tat die Patienten eine bessere Prognose, bei denen eine gute Einstellung gelingt.

Demgegenüber ist bei den Patienten der Gruppe C die Blutungsfrequenz am höchsten (insgesamt 7 Blutungen, gegenüber einer in der Gruppe B und keiner in der Gruppe A).

Wie aus den Fallbeschreibungen (siehe Anhang) hervorgeht, sind diese Blutungen jedoch nur in 3 Fällen so schwerwiegend, daß die Antikoagulantientherapie abgesetzt werden muß, so daß die erwähnten Vorteile einer guten Einstellung durch das daraus entstehende erhöhte Blutungsrisiko nicht entscheidend eingeschränkt werden.

Insgesamt wird durch die genannten Ergebnisse deutlich, daß sich mit der Antikoagulantientherapie die Prognose der Lungenembolie ganz entscheidend verbessern läßt, wobei wegen der vielfältigen direkten und indirekten Wirkungen des Heparins auf das Hämostasepotential (47) (vgl. S. 15) sowie nach den Ergebnissen dieser Arbeit die langdauernde Heparintherapie anderen Behandlungsformen vorzuziehen ist. Diese Tatsache wird auch durch die bereits erwähnte Arbeit von KANIS belegt. In dieser 1971 in Edinburgh an 103 an Lungenembolie erkrankten Patienten durchgeführten Studie wurden die Behandlungsergebnisse folgender 3 Patientengruppen miteinander verglichen: die erste Patientengruppe wurde lediglich mit Dicumarol behandelt, die zweite erhielt eine 3tägige Heparinbehandlung mit gleichzeitig einsetzender Dicumaroltherapie während die dritte Patientengruppe mit der lang- (bei KANIS 10 Tage) dauernden Heparintherapie behandelt wurde. Sowohl die Letalität als auch die Rezidivquote waren bei den langdauernd heparinisierten Patienten weitaus niedriger als bei den beiden Vergleichsgruppen.

Der Wert der an die langdauernde Heparintherapie sich anschließenden Dicumarol-Behandlung für die Prophylaxe von Reembolien bleibt diskussionswürdig.

Während also mit der langdauernden Heparintherapie eine erfolgversprechende Behandlungsmethode der Lungenembolie zur Verfügung steht, ist eine weitere Senkung der Letalität der Lungenembolie am ehesten von der Anwendung moderner diagnostischer Maßnahmen (Pulmonalisangiographie, Lungenperfusions- bzw. -inhalationsszintigraphie) zu erwarten, um auch die Patienten einer entsprechenden Behandlung zuzuführen, bei denen die Lungenembolie bisher nicht (oder nicht rechtzeitig) diagnostiziert werden konnte.

7.0.0. Zusammenfassung

Bei 143 Patienten mit Lungenembolie oder Lungenembolieverdacht, die sich in den Jahren 1973/74 in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg in stationärer Behandlung befanden, wurde anhand der Symptomatik das Krankheitsbild der Lungenembolie charakterisiert.

Es wurde die Häufigkeit der verschiedenen Symptome beschrieben. Die vier bei den von uns untersuchten Patienten am häufigsten beobachteten Symptome waren die Dyspnoe (67,1 % der Patienten), die GOT-Erhöhung (62,5 %), Rasselgeräusche (62,2 %) sowie der Thoraxschmerz (59,5 %), Symptome also, die relativ unspezifisch sind.

Sehr viel seltener zeigten die Patienten dagegen Symptome, die für die Lungenembolie charakteristisch sein sollen wie Pleurareiben (12,6 %) oder die Hämoptoe (16,8 %). Auch die für die Lungenembolie typischen EKG-Veränderungen waren bei unseren Patienten nur in 13,3 % sicher nachweisbar.

Insgesamt wiesen die Patienten, die an der Lungenembolie verstorben sind, sehr viel häufiger Symptome auf, die Ausdruck einer Links- bzw. Rechtsinsuffizienz des Herzens sind, was angesichts des höheren Lebensalters dieser Patientengruppe verständlich erscheint.

Die Symptommhäufigkeit bei unseren Patienten wurde verglichen mit zwei anderen Kollektiven (Sasahara 1966, bzw. Krauss 1960). Es ergibt sich eine gute Übereinstimmung. Wesentlich häufiger wurde bei uns jedoch eine GOT-Erhöhung gefunden. Auf die nicht einheitlichen Angaben der Literatur zur Wertigkeit der Symptomen-Trias "erhöhte LDH, erhöhtes Bilirubin, normale GOT" für die Lungenembolie-Diagnostik wird hingewiesen.

Insgesamt sind von 143 Patienten 37 verstorben (25,9 %), bei 13 von ihnen (35,1 %) konnte die Lungenembolie erst durch die Sektion diagnostiziert werden.

Von den 143 Patienten wurden 109 mit Antikoagulantien behandelt, während 34 Patienten aus verschiedenen Gründen keine Antikoagulantien erhielten. Die Letalität ist bei diesen Patienten um

ein 4faches höher. Gesichtspunkte, unter denen die Überlegenheit der Antikoagulantientherapie noch deutlicher wird, werden diskutiert.

Die 109 mit Antikoagulantien behandelten Patienten wurden meist in Form der langdauernden Heparintherapie behandelt, d. h. die Patienten wurden nicht - wie vielfach üblich - 3 Tage lang mit Heparin und gleichzeitig einsetzend mit Dicumarol behandelt, sondern sie erhielten 2 - 3 Wochen lang Heparin i.v. oder s.c., um damit die vielfältigen direkten und indirekten Wirkungen des Heparins auf das Hämostasepotential auszunutzen.

In der unseres Wissens einzigen Arbeit in der Literatur (KANIS), in der andere Behandlungsformen der Lungenembolie mit der langdauernden Heparintherapie verglichen wird, wird die Überlegenheit dieser deutlich. Um darüber hinaus Hinweise für die beste Handhabung dieser Therapie zu erhalten, wurden die 106 mit Heparin behandelten Patienten (3 Patienten erhielten lediglich Dicumarol) je nach der durch die Therapie erzielten Hypokoagulabilität nach dem Ausmaß der Thrombinzeitverlängerung in 3 Gruppen eingeteilt:

Gruppe A mit unerschwelliger Thrombinzeitverlängerung (nicht über 30 sec. hinaus, sog. "low dosis"-Behandlung, die im allgemeinen zur Thromboseprophylaxe eingesetzt wird).

Gruppe mit mittlerer Thrombinzeitverlängerung (zwischen 30 und 40 sec.).

Gruppe C mit einer Thrombinzeitverlängerung über 40 sec. hinaus (bis 50 sec.).

Die letzte Gruppe entspricht damit den Empfehlungen von DEUTSCH, nach denen eine optimale Einstellung der Hypokoagulabilität dann erreicht ist, wenn die Thrombinzeit auf das 2 - 3fache der Norm verlängert ist.

Tabelle 13 gibt Aufschluß über die Letalität sowie die Blutungsfrequenz dieser Gruppen im Vergleich mit den Patienten, die keine Antikoagulantien erhielten.

Tabelle 13

	verstorben $\hat{=}$ Letalität (%)		Blutungen
Mit Antikoagulan- tien behandelte (n = 109)	17	15,6	8 = 7,3 %
Gruppe A (n = 21)	5	23,8	-
Gruppe B (n = 29)	2	6,9	1
Gruppe C (n = 48)	2	4,2	7
Gruppe D *	8		-
Patienten ohne Antikoagulantien (n = 34)	20	58,8	-

* Bei diesen Patienten erschien eine Zuteilung zu den Gruppen A - C aufgrund der Thrombinzeitverlängerung nicht sinnvoll.

Es zeigt sich, daß in der Gruppe C die Letalität mit 4,2 % am geringsten ist (gegenüber 6,9 % in der Gruppe B und 23,8 % in der Gruppe A).

Dem steht die höhere Blutungsfrequenz dieser Gruppe gegenüber: 7 Blutungen entfielen auf die Gruppe C, 1 auf die Gruppe B, während es in der Gruppe A keine Blutung gab.

Die Blutungen waren jedoch nicht so schwerwiegend, als daß die Vorteile einer optimalen Einstellung der Hypokoagulabilität eingeschränkt würden.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit wird deutlich, daß die Letalität der Lungenembolie unter der Gabe von Antikoagulantien deutlich geringer ist. Dabei ist nach der bereits erwähnten Arbeit von KANIS die langdauernde Heparintherapie anderen Behand-

lungsformen der Lungenembolie vorzuziehen, wobei sich nach den Ergebnissen dieser Arbeit eine Verbesserung der Prognose der Lungenembolie dann erreichen läßt, wenn eine optimale Einstellung der Hypokoagulabilität gelingt.

Eine weitere Senkung der Letalität der Lungenembolie ist am ehesten von der Anwendung moderner diagnostischer Hilfsmittel zu erwarten, damit auch die Patienten einer entsprechenden Behandlung zugeführt werden können, bei denen die Lungenembolie bisher erst bei der Sektion entdeckt wurde.

8.0.0. Tabellarischer Anhang

Tabelle 1

Gruppen	1	2	3	
	Mit Antikoa- gulantien be- handelte Pat.	Nicht antikoa- gulantien-be- handelte Pat.	Gestorb. Patienten	Gesamt
n	92	14	37	143
%	64,3	9,8	25,9	100

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung aller 143 Patienten, die mit der Diagnose Lungenembolie oder Lungenembolieverdacht in den Jahren 1973 / 74 in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg behandelt wurden. Nach der oben angegebenen Gruppeneinteilung finden sich in Gruppe 1 die Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt wurden. Die Patienten der Gruppe 2 wurden nicht mit Antikoagulantien behandelt. Von den verstorbenen Patienten, die in Gruppe 3 zusammengefaßt wurden, sind 17 Patienten mit Antikoagulantien behandelt worden, während 20 Patienten aus verschiedenen Gründen keine Antikoagulantien erhielten.

Tabelle 2

(s. Tab. 1)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Durchschnitts- alter	55,4 Jahre	53,1 Jahre	68,3 Jahre	58,5 Jahre
männlich	44 = 47,8	6 = 42,9 %	19 = 51,3 %	69 = 48,3 %
weiblich	48 = 52,2 %	8 = 57,1 %	18 = 48,7 %	74 = 51,7 %

In der Tabelle 2 wird das Durchschnittsalter und die Geschlechtsverteilung der 143 Patienten, die sich in den Jahren 1973/74 mit der Diagnose Lungenembolie oder Lungenembolieverdacht in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg befanden, zusammengestellt (Gruppierung entsprechend Tab. 1).

Tabelle 3

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Lungenembolie-Anamnese	15	16,3	5	35,7	3	8,1	23	16,1
Thrombose-Anamnese	16	17,4	2	14,3	2	5,4	20	14,0
Thrombophleb.-Anamnese	14	15,2	1	7,1	2	5,4	17	11,9
Varikosis	38	41,3	6	42,9	7	18,9	52	36,4
Einnahme von Kontrazeptiva	5	5,4	-	-	-	-	5	3,5
Ulcus cruris	3	3,3	1	7,1	1	2,7	5	3,5
OP im letzten Monat	8	8,7	1	7,1	3	8,1	12	8,4
Bettlägerigkeit > 1 Woche	7	7,6	-	-	1	2,7	8	5,6
Entbindung im letzten Monat	1	1,1	-	-	1	2,7	2	1,4
Splenektomie	1	1,1	-	-	-	-	1	0,7

In Tabelle 3 wurden die bei den 143 Patienten erfragten, für eine Lungenembolie prädisponierenden Faktoren zusammengestellt. Die ersten 3 angegebenen prädisponierenden Faktoren standen zeitlich nicht mit dem jetzigen thromboembolischen Geschehen im Zusammenhang.

Tabelle 4

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Dyspnoe	60	65,2	9	64,3	27	73,0	96	67,1
Tachypnoe	15	16,3	4	28,6	14	37,8	33	23,1
Thoraxschmerz, atemabhängig	43	46,7	5	35,7	3	8,1	51	35,7
nicht atemabhän- giger Schmerz	22	23,9	4	28,6	8	21,6	34	23,8
Oppressionsge- fühl	10	10,9	-	-	-	-	10	7,0
Husten	44	47,8	8	57,1	9	24,3	61	42,7
Hämoptoe	16	17,4	3	21,4	5	13,5	24	16,8
Auswurf	15	16,3	3	21,4	3	8,1	21	14,7
Cyanose	45	48,9	6	42,9	27	73,0	78	54,5
Ödeme	27	29,3	4	28,6	17	45,9	48	33,6

Tabelle 4 enthält alle, bei den 143 Patienten beobachteten, für eine Lungenembolie typischen Symptome. Wie aus der Tabelle zu ersehen, hatten 67,1 % der Patienten eine klinisch manifeste Dyspnoe, während die Hämoptoe nur in 16,8 % der Fälle nachzuweisen war.

Tabelle 5

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Symptome von Thrombose oder Thrombophlebitis	54	58,7	3	21,4	9	24,3	66	46,2

Tabelle 5 zeigt - nach den genannten Gruppen geordnet - die bei den 143 Patienten beobachteten Thrombosen bzw. Thrombophlebitiden. Bei diesen Patienten war also in weniger als 50 % bei der klinischen Untersuchung eine Thrombose oder Thrombophlebitis nachweisbar.

Tabelle 6

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Perkutor. Dämpfung	28	30,4	3	21,4	8	21,6	39	27,3
Pleura- reiben	12	13,0	1	7,1	5	13,5	18	12,6
Giemen, Brummen	9	9,8	2	14,3	10	27,0	21	14,7
RG's	53	57,6	7	50,0	29	78,4	89	62,2

Tabelle 6 erfaßt die bei den 143 Patienten bei der klinischen Untersuchung am 1. Tag erhobenen Befunde. Bei 62 % der Patienten fand sich das für die Diagnosestellung wenig wertvolle Symptom der Rasselgeräusche, während das Pleurareiben am 1. Tag nur in 12,6 % der Fälle nachweisbar war.

Tabelle 7

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
T (° C) 37,1 - 37,9	34	37,0	9	64,3	10	27,0	53	37,1
T (° C) ≥ 38,0	41	44,6	1	7,1	16	43,2	58	40,6
Herzfrequenz 81 - 99/min	20	21,7	6	42,9	6	16,2	32	22,4
Herzfrequenz ≥ 100/min	42	45,7	4	28,6	15	40,5	61	42,7
RR (mm Hg) erhöht	23	25,0	6	42,9	12	32,4	41	28,7
RR (mm Hg) erniedrigt	2	2,2	-		4	10,8	6	4,2

In Tabelle 7 sind Angaben über Körpertemperatur, Herzfrequenz und Blutdruckverhalten der 143 Patienten aufgeführt.

Tabelle 8

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
erhöhte BSG	48 n = 91	52,7	10	71,4	17 n = 33	51,6	75 n = 138	54,3
Leukozytose	41 n = 90	45,6	7	50,0	25 n = 36	69,4	73 n = 140	52,1
Bilirubin- erhöhung	23	25,0	5	35,7	15 n = 32	46,9	43 n = 138	31,2
GOT-Erhöhung	54	58,7	7 n = 12	58,3	24 n = 32	75,9	85 n = 136	62,5
GPT-Erhöhung	46	50,0	4 n = 12	33,3	18 n = 28	64,3	68 n = 132	51,5

Tabelle 8 enthält die bei den 143 Patienten erhobenen Laborbefunde. Dabei fällt auf, daß 52,1% der Patienten eine Leukozytose, 62,5 % eine GOT-Erhöhung und 31,2 % der Patienten eine Bilirubinerhöhung aufwiesen.

Tabelle 9

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
keilförmige Verschattung	-		2		-		2	
Platten- atelektase	2		-		-		2	
Zwerchfell- hochstand	27	29,4	-		-		27	18,8

Tabelle 9 zeigt die bei den 143 Patienten während des Klinikaufenthaltes erhobenen, für die Lungenembolie typischen Röntgenbefunde. Auffällig ist der in 18,8 % der Fälle nachgewiesene Zwerchfellhochstand.

Tabelle 10

Rechtsschenkelblock			
	komplett		inkomplett
n	12 = 8,3 %		36 = 25,1 %

Rechtsherzbelastung			
	möglich	wahrscheinlich	sicher
n	42 = 29,4 %	3 = 2,1 %	19 = 13,3 %

Tabelle 10 zeigt die bei den 143 Patienten erhobenen EKG-Befunde. Bei der EKG-Beurteilung erschien in 13,3 % der Fälle eine Rechtsherzbelastung sicher (eine Tachykardie war in 42,7 % der Fälle nachweisbar, vgl. Tab. 7).

Tabelle 11

Tabelle 11 zeigt schematisch die Handhabung einer Antikoagulantienbehandlung, wie sie alternativ durchgeführt wird:

- I. Einstellung auf Dicumarine als alleinige Antikoagulantientherapie.
- II. 2tägige i.v.-Dauertropf- oder Intervall-Heparintherapie mit gleichzeitig einsetzender Dicumarolbehandlung.
- III. Wie II, der Heparintherapie geht eine Behandlung mit Fibrinolytika voraus.
- IV. Von uns wurde, wegen der vielen Wirkungen des Heparins auf die Hämostase (vgl. S. 15), eine möglichst 2 - 3 Wochen dauernde Behandlung mit Heparin i.v. oder s.c. durchgeführt.

Tabelle 12

	eigene Pa- tienten	Sasahara 1966	Krauss 1960
Dyspnoe	67,1 %	100 %	46 %
Tachypnoe	23,1 %	95 %	43 %
Thoraxschmerz	59,5 %	55 %	73 %
Husten	42,7 %	50 %	22 %
Hämoptoe	16,8 %	25 %	17 %
Cyanose	54,5 %	15 %	14 %
Leukozytose	52,1 %	55 %	80 %
normales Bilir.	68,8 %	64 %	-
normale GOT	37,5 %	94 %	-

Tabelle 12 zeigt einen Vergleich der Symptommhäufigkeit bei der Lungenembolie, wie sie bei unseren 143 Patienten gefunden wurden mit 2 Arbeiten von Sasahara 1966 (20 pulmonalangiographisch gesicherte Fälle) bzw. Krauss 1960 (Sammelstatistik) (zit. nach 10, 11).

Tabelle 14

Die Wirkungen der Heparine (Heparin ist ein sogenanntes Direkt-Antikoagulans).

1. Hemmung des Thrombins durch Potenzierung der Antithrombin III-(Heparin-Co-Faktor-)Wirkung.
2. Hemmung des Faktors X ebenfalls durch Potenzierung der Antithrombin III-Wirkung (Heparin-Co-Faktor), die 10mal größer ist als die Thrombinhemmung.
3. Hemmung der durch Thrombin auslösbaren reversiblen und irreversiblen Plättchenaggregation (sogenannte visköse Metamorphose).

Bei dieser werden häufig eine Reihe von Thrombozyteninhaltsstoffen freigesetzt, z. B. Serotonin, Adrenalin, Nor-Adrenalin, Plättchenfaktor III, Spuren von Fibrinogen, Faktor XIII und Thrombosthenin. Die Freisetzungsreaktion (release reaction) bleibt ohne Wirkung von Thrombin aus.

4. Hemmung der durch Thrombin induzierbaren Faktor V- und XI-Aktivierung.
5. Hemmung der durch Thrombin auslösbaren Faktor XIII-Aktivierung.
6. Aktivierung der Lipoproteinlipase.
7. Inaktivierung von sogenannten biogenen Aminen (wie Serotonin, Adrenalin, etc.).

9.0.0. Fallbeschreibungen der 8 Patienten, bei denen es unter der Heparintherapie zu Blutungen kam

Von diesen Patienten sind 7 der Gruppe C (TZ 40 - 50 sec.) und 1 Patient (Patient Nr. 5) der Gruppe B (TZ 30 - 40 sec.) zuzuordnen.

Patient Nr. 1:

Bei einer Thrombinzeit von 51,5 sec. kommt es bei einer 67jährigen Patientin unter 3 x 10.000 Einh. Calciparin/die zu leichtem Nasenbluten. Ohne Dosisreduktion sinkt die Thrombinzeit schon einen Tag später auf 41,2 sec. ab. Komplikationen treten nicht mehr auf, obwohl die Calciparin-Therapie in der angegebenen Dosierung beibehalten wird.

Patient Nr. 2:

Ebenfalls nur geringes Nasenbluten tritt bei einer 62jährigen Patientin am 2. Therapietag auf (Dosis: 17.500 Einh. Calciparin/die, Thrombinzeit: 63,7 sec.). Auch hier sinkt die Thrombinzeit ohne Reduktion der Dosis auf Werte zwischen 40 und 50 sec. ab. Trotz weiterer Gabe von 17.500 Einh. Calciparin/die keine weiteren Komplikationen.

Patient Nr. 3:

Eine 63jährige Patientin, die bereits 2 Wochen lang unter Antikoagulantien steht, erhält seit 9 Tagen die gleichbleibende Dosis von 3 x 12.500 Einh. Calciparin/die, wobei die Thrombinzeit stark zwischen 33,5 und 100,2 sec. schwankt. Es kommt zu einem Hämatom an der Schulter. Die Dosis wird auf 3 x 10.000 Einh./die reduziert. Im folgenden bleibt die Thrombinzeit relativ konstant zwischen 40 und 50 sec.. Weitere Komplikationen treten nicht mehr auf.

Patient Nr. 4:

Bei einer 69jährigen Patientin kommt es nach einer Calciparin-Injektion zu zwei kastaniengroßen, paraumbilikalischen Hämatomen. Trotz Beibehaltung der bisherigen Dosierung keine weiteren Komplikationen.

Patient Nr. 5:

Ein 69jähriger Patient, der seit einer Woche mit Liquemin behandelt wird (Dosis zwischen 40.000 und 45.000 Einh./die), erleidet rezidivierende Hämaturien, wobei die Thrombinzeit zwischen 19,3 und 41,0 sec. liegt. Die Therapie wird abgesetzt. Keine weiteren Komplikationen.

Patient Nr. 6:

Eine 56jährige Patientin erhält je nach der Thrombinzeit gleichmäßig zwischen 40.000 und 54.000 Einh. Liquemin/die. Ohne Dosisveränderung steigt die Thrombinzeit plötzlich innerhalb von 4 Tagen von 49,5 sec. auf 214,0 sec. am 14. Therapietag an, an dem es auch zum Auftreten von Mikrohämaturien kommt. Durch Dosisreduktion auf 15.000 Einh./die kann die Thrombinzeit im therapeutischen Bereich gehalten werden. Keine weiteren Komplikationen.

Patient Nr. 7:

Bei einem 69jährigen Patienten, der seit 6 Tagen Calciparin erhält, treten Teerstühle auf (Dosis: 3 x 10.000 Einh./die, Thrombinzeit: 31,6 sec.). Die Therapie muß abgesetzt werden. Keine weiteren Komplikationen.

Patient Nr. 8:

Eine 74jährige Patientin erleidet am 9. Therapietag schwere Enddarmlutungen, ausgedehnte Hautblutungen sowie Nasenbluten, so daß die Therapie abgesetzt werden muß. Die Dosis betrug 19.500 Einh. Liquemin/die, die Thrombinzeit 56,8 sec..

Die Fallbeschreibungen machen folgendes deutlich:

1. Es besteht keinerlei Korrelation zwischen der Höhe der Heparindosierung und dem Ausmaß der daraus resultierenden Thrombinzeitverlängerung (unterschiedliche Toleranz der Patienten gegenüber Heparin).
2. Mit zunehmender Verlängerung der Thrombinzeiten steigt das Blutungsrisiko (7 Blutungen in der Gruppe C gegenüber 1 Blutung

in der Gruppe B).

3. Da es außerdem bei einigen Patienten unter der Therapie zu einer Toleranzänderung gegenüber Heparin im Sinne einer allmählich ansteigenden Verlängerung der Thrombinzeit kam (vgl. S. 27), ist bei einer Heparintherapie über die sogenannte "low dosis"-Grenze hinaus eine häufige Kontrolle der Thrombinzeit dringend erforderlich.

0.0. Literaturverzeichnis

1. Abildgaard, U.:
Heparin Cofactor and Antithrombin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975) 38
2. Aufrecht, E.:
Spezielle Pathologie und Therapie.
XIV. Band, I. Hälfte, II. Teil, Wien 1899
3. Bell, William R.:
The urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial, Phase II
Results. A national cooperative study.
Abstracts, Vth Congress of the International Society on Thrombosis
and Haemostasis, Paris, July 21. - 26. 1975
4. Beneke, G.:
Pathogenese von Thrombose und Embolie.
In: Thrombose und Embolie. XII. Hamburger Symposium über Blutge-
rinnung, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 1970
5. Estes, J. W., Poulin, P. F.:
Pharmakokinetics of heparin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975) 26
6. Fischer, M.:
Therapie mit Antikoagulantien.
Med. Welt 14 (1970) 620
7. Gastpar, H.:
Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkungen des
Heparins.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
8. Gurlt, E.:
Geschichte der Chirurgie und ihrer Ausübung.
III. Band, Verlag v. A. Hirschwald, Berlin 1898
9. Heinecker, R.:
EKG-Fibel.
9. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
10. Heinrich, Fritz:
Die Lungenembolie.
Deutsches Medizinisches Journal, 21. Jahrgang 1970, 430 - 444

11. Heinrich / Lasch:
Lungenembolie.
In: Hornbostel / Kaufmann / Siegenthaler, Innere Medizin in Klinik und Praxis, I. Bd., II/35, Thieme-Verlag, Stuttgart 1973
12. Herberg, D., Geisler, L.:
Krankheiten der Atemwege und der Lunge.
In: Schettler, G. (Hrsg.): Innere Medizin, ein kurzgefaßtes Lehrbuch, II. Bd., 3. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart 1972
13. Heymer, A.:
Erkrankungen der Atmungsorgane.
In: Dennig, H. (Hrsg.): Lehrbuch der Inneren Medizin, I. Bd., 8. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart 1969
14. Huhnstock, K., Kuscha, W.:
Diagnose und Therapie in der Praxis.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1974
15. Jorpes, I. E.:
One hundred years of research on blood coagulation leading to the present day antikoagulant therapy in thrombosis.
In: Koller, Th., Merz, W. R. (Hrsg.): Thrombose und Embolie. Referate d. I. intern. Tagg., Basel 1954, B. Schwabe & Co. Verlag, Basel
16. Jorpes, I. E.:
Heparin zur Einleitung der Dauerbehandlung mit Antikoagulantien.
In: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. VI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1964
17. Kalmar, P., Rodewald, G., Tilsner, V.:
Operationsindikationen bei arteriellen thrombotischen bzw. embolischen Verschlüssen, Lungenembolien und Herzinfarkten.
In: Thrombose und Embolie. XII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung am 16./17. Mai 1969, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 1970
18. Kanis, J.:
Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 32 (1974) 519
19. v. Kaulla, K. N., v. Kaulla, E.:
Subcutanes Heparin zur Bekämpfung der Hyperkoagulabilität.
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 985

20. v. Kaulla, K. N., v. Kaulla, E.:
Subkutanes Heparin und Versager mit indirekten Antikoagulantien.
In: Thrombose und Embolie. XII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1970
21. Kiss, J.:
Chemistry of heparin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975) 20
22. Koller, F.:
The physiological function of heparin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975) 17
23. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1972
24. Leibbrandt, W., Leibbrandt-Wettley, A.:
Kompendium der Medizingeschichte.
Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski, 1964
25. Loeliger, E. A.:
Probleme der Antikoagulantienbehandlung in der inneren Medizin.
III. Hamburger Symposium über Blutgerinnung
26. Markwardt, F.:
Antilipemic action of heparin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975) 73
27. Marx, R.:
Wirkungen und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendung von Kuma-
rin und Indandionderivaten.
VI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung
28. Matis, P.:
Toleranzänderungen bei langzeitiger Antikoagulantienbehandlung.
In: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. VI. Hamburger Sympo-
sium über Blutgerinnung, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1964
29. Matis, P., Konold, P., Mayer, W., Liebalddt, G.:
Vasoaktive Wirkungen der Antikoagulantien.
VII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung
30. McNicol, George P.:
Conventional uses of heparin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 33 (1975) 99

31. Meyer-Steinegg, Th., Sudhoff, K.:
Illustrierte Geschichte der Medizin.
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1965, 5. Aufl.
32. Naegeli, Th.:
Wie steht es heute um die Lungenembolie?
Medizinische Welt 1960, 154 - 157, Tübingen
33. Neuberger, M., Pagel, J.:
Handbuch der Geschichte der Medizin.
Begr. v. Dr. med. Th. Puschmann, II. Band, Verlag Gustav Fischer,
Jena 1903
34. Overzier, K.:
Systematik der Inneren Medizin.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1972, 4. Aufl.
35. Piper, W.:
Innere Medizin.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1974
36. Reifferscheid, M.:
Chirurgie.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1972
37. Rosenberg, R. D.:
The effect of heparin on factor XI a and plasmin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975) 51
38. Sandritter, W., Thomas, C.:
Makropathologie.
1. Aufl. 1971, Schattauer-Verlag, Stuttgart
39. Sandritter, W., Thomas, C.:
Allgemeine Pathologie.
1. Aufl. 1974, Schattauer-Verlag, Stuttgart
40. Schepping, M., Breddin, H.-K.:
Die Lungenembolie.
Deutsches Ärzteblatt, Heft 15, 1039 - 1044, April 1975
41. Schmutzler, R.:
Nebenwirkungen der Fibrinolytika.
VII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, F. K. Schattauer-
Verlag, Stuttgart 1965

42. Stamm, R., Rutishäuser, G., Waibel, P.:
Vergleiche der Morbidität und Mortalität auf intern-medizinischem,
chirurgischem und geburtshilflich-gynäkologischem Gebiet.
In: I. internationale Tagung über Thrombose und Embolie.
Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel 1954, 1021
43. Thies, H.:
Venenthrombose und Lungenembolie.
In: Hellner / Nissen / Vosschulte (Hrsg.): Lehrbuch der Chirurgie.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1970
44. Werthemann, A., Rutishäuser, G.:
Zur pathologischen Anatomie der Thrombose.
I. internationale Tagung über Thrombose und Embolie.
Benno Schwabe & Co., Basel 1954, 527
45. Wessler, S., Yin, Th.:
On the antithrombotic action of heparin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 32 (1974) 71
46. Winckelmann, G.:
Die thrombolytische Behandlung der Lungenembolie.
In: Thrombose und Embolie. XII. Hamburger Symposium über Blutge-
rinnung am 16./17. Mai 1969, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart -
New York
47. Winterstein, A.:
Pharmakologie und Toxikologie der Antikoagulantien.
In: Antikoagulantien in der Humanmedizin. III. Hamburger Symposium
über Blutgerinnung, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1960
48. Wright, I. S.:
A history of antikoagulants (Symposium).
Circulation 29 (1959) 110
49. Wright, I. S.:
Pulmonary embolism: a most underdiagnosed and untreated disorder.
Journal of the American Geriatrics Society, Volume XXII, Oct. 1974,
No. 10, New York
50. Wullstein-Wilms:
Lehrbuch der Chirurgie.
10. Aufl., Arbeitsgemeinschaft medizinischer Verlage GmbH, Verlag
Gustav Fischer, Jena 1951

51. Yin, E. T.:

Effect of heparin on the neutralization of factor X a and thrombin by the plasma alpha-2-globulin inhibitor.

Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975) 43

52. Yin, Th., Wessler, S.:

Heparin accelerated inhibition of activated factor X by its natural plasma inhibitor.

Biochim. Biophys. Acta 201 (1970) 387

53. Zucker, M. B.:

Effect of heparin on platelet function.

Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 33 (1975) 63

11.0.0. Lebenslauf

Am 7. Juni 1951 wurde ich als ältester Sohn des Zahnarztes Dr. med. dent. Klaus Weidmann und seiner Ehefrau, der Ärztin Dr. med. Irmgard Weidmann, geb. Lent, in Celle geboren.

In Celle besuchte ich auch von 1957 bis 1961 die Volksschule, danach das Gymnasium Ernestinum Celle, wo ich im Mai 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Universität Tübingen zunächst das Studium der Biologie, um dann vom Wintersemester 1970/71 an ebenfalls in Tübingen Medizin zu studieren. Nach Bestehen der naturwissenschaftlichen Vorprüfung am 11.10.1971 wechselte ich an die RWTH Aachen, wo ich am 17.4.1973 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Die klinischen Semester studierte ich zunächst noch in Aachen, seit dem Sommersemester 1974 dann an der Philipps-Universität Marburg. Dort bestand ich auch am 3.08.1976 die Ärztliche Prüfung.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich vom 1.10.1976 bis zum 30.03.1977 an der Universitäts-Poliklinik Marburg, seit dem 1.04.1977 an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg.

12.O.O. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Buchholz, Castenholz, Dittrich, Einbrodt, Exner, Friedrich, Gerlach, Hamelmann, Hamm, Heidenreich, Hettinger, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Jacob, Kemmler-Sack, Klaus, Kleinsasser, Koransky, Langer, Linneweh, Ludwig, Maroske, Martini, Möhres, Ohlenbusch, Rodeck, Rundel, Schilde, Schleyer, Schmitz-Cliever, Schoenmakers, Solcher, Staudt, Willenbokel.

Prof. Dr. R. Egbring danke ich für die Überlassung
des Themas sowie seine freundliche Unterstützung
bei der Abfassung der Arbeit.

